

**Die Identifizierung von Barbituraten
mit Röntgeninterferenzspektren, am Beispiel der
5,5-Diäthylbarbitursäure (Veronal) dargestellt**

von

Friedrich Rudolph

aus

Berlin

1971 #93

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. Dr. E. Weinig

**Die Identifizierung von Barbituraten
mit Röntgeninterferenzspektren, am Beispiel der
5,5-Diäthylbarbitursäure (Veronal) dargestellt**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Friedrich Rudolph

aus

Berlin

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen
Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Professor Dr. W. Schiefer
Referent: Professor Dr. Dr. Geldmacher-v. Mallinckrodt
Koreferent: Professor Dr. Dr. E. Weinig

Tag der mündlichen Prüfung:

2. 2. 1971

Gewidmet

meiner Tante

Elisabeth Zieske



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548824_0106

<u>Inhaltsverzeichnis</u>	<u>Seite</u>
I. <u>Einleitung</u>	6
Die Identifizierung von Barbituraten mit Hilfe von Röntgeninterferenzspektren	
1. Die Möglichkeiten der Analyse mit Röntgenstrahlen	6
2. Aufnahmen nach D e b y e - S c h e r r e r und ihre Auswertung	6
3. Die ASTM-Kartei	8
4. Die Polymorphie der Barbiturate	9
5. Die Möglichkeiten zur Vermeidung polymorpher Formen	10
a) Die Bildung von p-Nitrobenzylderivaten	10
b) Die Bildung von Silbersalzen	10
c) Kristallisation unter standardisierten Bedingungen	11
6. Erstellung von Vergleichsaufnahmen	12
7. Identifizierung eines unbekannten Barbiturates nach H u a n g aus biologischem Material	14
8. Die praktische Anwendung in den USA	15
II. <u>5,5-Diäthylbarbitursäure (Veronal)</u>	16
1. Die Modifikationen der 5,5-Diäthylbarbitursäure (Veronal)	16
2. Röntgeninterferenzspektren der Modifikationen der 5,5-Diäthylbarbitursäure (Veronal)	19
III. <u>Problemstellung</u>	24
IV. <u>Eigene Untersuchungen</u>	26
1. Technische Voraussetzungen der Aufnahmen	26
2. Vergleich der d-Werte eigener Diagramme mit denen anderer Veröffentlichungen	29

	<u>Seite</u>
3. Der Einfluß der Lösungsmittel auf die Kristallstruktur	44
a) Äther	45
aa) Modifikation I	45
bb) Modifikation II	
cc) Bemerkungen	45
b) Äthanol	46
aa) Modifikation I	46
bb) Modifikation II	46
cc) Bemerkungen	46
c) Methanol	46
aa) Modifikation I	46
bb) Modifikation II	46
cc) Bemerkungen	47
d) Aceton	47
aa) Modifikation I	47
bb) Modifikation II	47
cc) Bemerkungen	47
e) Chloroform	47
aa) Modifikation I	47
bb) Modifikation II	48
cc) Bemerkungen	48
f) Benzol	48
aa) Modifikation I	48
bb) Modifikation II	48
cc) Bemerkungen	48
g) Tetrachlorkohlenstoff	49
aa) Modifikation I	49
bb) Modifikation II	49
cc) Bemerkungen	49

	<u>Seite</u>
h) Schwefelkohlenstoff	50
aa) Modifikation I	50
bb) Modifikation II	50
cc) Bemerkungen	50
i) Wasser	51
aa) Kristalle aus einer Lösung von 2 g/100 ml	52
bb) Kristalle aus einer Lösung von 1 g/100 ml	53
cc) Kristalle aus einer Lösung von 0,5 g/100 ml	53
dd) Kristalle aus einer Lösung von 0,1 g/100 ml	53
ee) Kristalle aus einer Lösung von 0,05 g/100 ml	54
ff) Kristalle aus einer Lösung von 0,01 g/100 ml	54
gg) Kristalle aus einer Lösung von 0,005 g/100 ml	54
hh) Bemerkungen	54
4. Mischungen von Modifikation I und II	56
5. Gefriertrocknung	59
6. Der Einfluß der Temperatur	61
a) Schmelzen	61
b) Röntgenstrahlen - Temperatureffekt	62
7. Sublimation	62
V. Diskussion und Zusammenfassung	63
VI. Literaturverzeichnis	66

I. Einleitung

Die Identifizierung von Barbituraten mit Hilfe von Röntgeninterferenzspektren

1. Die Möglichkeiten der Analyse mit Röntgenstrahlen

Durch die Entdeckung der Interferenzen von Röntgenstrahlen an Kristallen durch L a u e in München im Jahre 1912 gelang erstmals der Nachweis der Wellennatur des Röntgenlichtes. Damit wurde auch das Gebiet der Kristallstrukturforschung zugänglich gemacht. Seitdem hat sich in der chemischen Analyse die Verwendung von Röntgenstrahlen bei bestimmten Fragestellungen zu einem wertvollen Hilfsmittel entwickelt, wobei als besonderer Vorteil anzuführen ist, daß die Substanz der verwendeten Proben nicht verloren geht.

Auf Grund der atomaren und molekularen Anordnung im Gitter der Kristalle ergeben sich bei kristallinen Verbindungen, zu denen in großem Umfange auch organische Substanzen gehören, spezifische Interferenzbilder der Röntgenstrahlen, die entweder auf einem Film festgehalten oder mit einem Dosimeter abgetastet werden. Diese Interferenzbilder oder Röntgendiagramme können nun entweder Ausgangspunkt für die Berechnung der Kristallstruktur sein oder charakteristische Merkmale bieten für die Identifizierung von Kristallen auf Grund ihrer Struktureigentümlichkeiten.

2. Aufnahmen nach D e b y e - S c h e r r e r und ihre Auswertung

Bei den Aufnahmen nach D e b y e - S c h e r r e r , einem für diese Arbeit angewandten Verfahren, werden die zu untersuchenden Kristalle fein vermahlen.

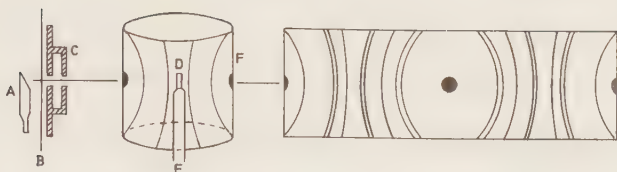


Abbildung 1

Schematische Darstellung der Abbildung in einer Debye - Scherrer Aufnahmekammer (A Anode, B Filter, C Lochblende, D Glaskapillare mit dem Kristallpulver, E Präparatträger, F Röntgenfilm)

Das Kristallpulver wird in einer dünnen Glaskapillare an die Stelle D (s. Abb. 1) der Aufnahmekamera gebracht. Hier trifft von der Anode A aus eine durch den Filter B und die Lochblende C hindurchgetretene, annähernd monochromatische, Röntgenstrahlung auf, die an dem Pulver regelloser Kristalle alle mit der Braggschen Gleichung verträglichen Ablenkungen erleidet. Bei der Anordnung nach Debye - Scherrer, bei der die Glaskapillare D auf dem Präparatträger E während der Bestrahlung durch den sogenannten Kammermotor langsam um ihre Längsachse gedreht wird, entsteht eine Reihe von Beugungskegeln, deren Spitzen in der Glaskapillare D gelegen sind. Die Art der auftretenden Interferenzlinien, die diese Beugungskegel auf dem konzentrisch um die Glaskapillare gelegten photographischen Film hervorrufen, ist in Abbildung 1 schematisch wiedergegeben.

Da jede Anode ein polychromatisches Röntgenlicht ausstrahlt, läßt man dieses durch ein Filter aus einem Element mit etwas geringerer Ordnungszahl treten. So erhält man ein annähernd monochromatisches Röntgenlicht, das vorwiegend aus der $k\alpha$ -Strahlung der verwendeten Anode besteht.

Nach der Braggschen Gleichung für die Interferenzbedingungen

$$n \cdot \lambda = 2 \cdot d \cdot \sin \vartheta$$

n = Zahl der Interferenzen λ = verwendete Wellenlänge
 d = Gitterabstand ϑ = Glanzwinkel

läßt sich der Gitterabstand d der Kristalle berechnen, wenn der Glanzwinkel ϑ und die Wellenlänge λ bekannt sind. Der Koeffizient n gibt an um die wievielte Interferenz es sich handelt. Den Glanzwinkel ϑ kann man bei den Dosimeterverfahren meist direkt vom Registrierstreifen ablesen, während er bei photographischen Aufnahmeverfahren leicht aus dem bekannten Innendurchmesser der Kammer errechnet werden kann. Die Wellenlänge λ der Röntgenstrahlen ergibt sich aus dem Material der verwendeten Anode.

3. Die ASTM-Kartei

Mit den auf Grund der Braggschen Gleichung berechneten d -Werten und den Intensitäten der zugehörigen Interferenzen läßt sich praktisch jede kristalline Verbindung charakterisieren. Es sind nur einige organische Verbindungen mit einfacher Kristallstruktur mit gleichen d -Werten bekannt (S i m o n, v. S c h n e r i n g und S c h ä f e r (1967)).

Eine umfangreiche Sammlung von d -Werten für anorganische und auch eine große Zahl von organischen Verbindungen stellt die sogenannte ASTM-Kartei dar, die von der American Society for Testing and Materials (1964) herausgegeben wird.

Um das Identifizieren einer unbekannten Verbindung auf Grund ihres Röntgeninterferenzspektrums zu ermöglichen, sind die stärksten d -Werte der einzelnen Verbindungen in einem Index ihrer zugehörigen Intensität nach geordnet.

Dabei wird die Intensität der stärksten Interferenz als 100 % angenommen und die Intensitäten aller anderen Interferenzen werden in % dieser stärksten ausgedrückt, wobei dies meist auf Grund visueller Schätzungen erfolgt. Unter allen Substanzen mit d-Werten, die mit der gesuchten Substanz in der stärksten Intensität übereinstimmen, werden diejenigen herausgesucht, die noch in der zweitstärksten, drittstärksten usw. Intensität mit der fraglichen Probe übereinstimmen. Oft genügen die vier oder fünf stärksten d-Werte bereits, um eine unbekannte Substanz zu identifizieren. Häufig zur Untersuchung gelangende Substanzen werden einfacher durch den direkten Vergleich mit Aufnahmen, die unter den gleichen Bedingungen hergestellt wurden, identifiziert.

4. Die Polymorphie der Barbiturate

Unter Polymorphie oder Mehrgestaltigkeit versteht man das Auftreten von zwei oder mehreren Kristallarten - Modifikationen - bei gleichbleibender chemischer Beschaffenheit eines Stoffes (K o f l e r 1954).

Polymorphe Formen organischer Stoffe können bei jeder Art der Darstellung auftreten, bei der Kristallisation aus der Schmelze, bei der Sublimation und bei der Kristallisation aus verschiedenen Lösungsmitteln. In den letzten Jahren haben B r a n d s t ä t t e r - K u h n e r t (1966), insbesondere noch bei der Verfolgung instabiler Mischkristallreihen, bis dahin nicht bekannte Modifikationen finden können.

Die Polymorphie der Barbiturate, zusammen mit ihrer Neigung untereinander Mischkristalle zu bilden, stellt die Hauptschwierigkeit bei ihrer Identifizierung mit Röntgenstrahlen dar. So werden von B r a n d s t ä t t e r - K u h n e r t und A e p k e r s (1962) für 5-Phenyl-5-äthylbarbitursäure (Luminal) nicht weniger als elf, für 5-Äthyl-5-cykloheptenylbarbitursäure (Medomin) nicht

weniger als acht und für 5,5-Diäthylbarbitursäure (Veronal) sechs Modifikationen aufgeführt.

5. Die Möglichkeiten zur Vermeidung polymorpher Formen

a) Die Bildung von p-Nitrobenzylderivaten

Um bei der Untersuchung von Barbituraten zu reproduzierbaren Ergebnissen zu gelangen, wird von Cloutier und Manson (1961) in Fällen, in denen durch direkten Vergleich der Interferenzspektren keine Identifizierung möglich ist, die Verwendung von p-Nitrobenzylderivaten der betreffenden Verbindungen empfohlen. Die genannten Autoren stellten bei ihren Versuchen keine Polymorphie der p-Nitrobenzylderivate fest.

Darstellung:

In einer Mikroapparatur wird 1 mg des Barbiturates mit 1 mg Na_2CO_3 , 1 mg p-Nitrobenzylchlorid, 0,03 ml H_2O und 0,06 ml Äthanol 1 1/2 Stunden in einem kochenden Wasserbad erhitzt. Die p-Nitrobenzylderivate fallen aus der alkoholischen Lösung aus. Der Niederschlag wird dann mehrmals gewaschen und filtriert, um eventuelle Rückstände der Ausgangssubstanzen zu entfernen. Schließlich wird die Probe in einem Ofen 3 Stunden bei 80 °C getrocknet.

Cloutier und Manson berichten, daß ihnen auf diese Weise die Identifizierung von 5-Äthyl-5-methylbutylbarbitursäure (Pentobarbital), 5-Äthyl-5-cykloheptenylbarbitursäure (Gyklopal), 5-Äthyl-5-butylbarbitursäure (Neonal) und anderen sicher gelang.

b) Die Bildung von Silbersalzen

Ein weniger bekanntes Verfahren ist die Bildung der Silbersalze der Barbiturate. Sax, Migliore und Baughman (1962) berichten, daß es ihnen jedoch nur bei acht von vierzehn untersuchten Barbituraten gelang, durch Bildung der Silbersalze reproduzierbare Röntgendiagramme zu erzielen. Zu diesen acht Verbindungen gehörte auch die 5,5-Diäthylbarbitursäure (Veronal).

c) Kristallisation unter standardisierten Bedingungen

Ein anderer Weg, um zu reproduzierbaren Ergebnissen zu kommen, wurde von W i l l i a m s (1959) beschrieben. Er läßt die durch wiederholtes Auskristallisieren aus wässriger, alkoholischer Lösung gereinigten Proben schließlich bei Zimmertemperatur aus Äther auskristallisieren. Für 20 Barbiturate stellte er so Standarddiagramme auf. Bei seinen Untersuchungen verwendete er einen Geiger-Diffraktometer - einen Dosimeter - und stellte fest, daß die relative Intensität der Interferenzen z. T. von der bei photographischen Verfahren ermittelten abwich. Wie er gleichfalls selbst bemerkt, decken sich seine d-Werte nicht ganz mit den von anderen Autoren veröffentlichten. Wie der Vergleich der d-Werte (IV, 2) ergab, lag bei ihm für die 5,5-Diäthylbarbitursäure (Veronal) ein Gemisch vor, das vor allem aus Modifikation I und II bestand.

W i l l i a m s (1959) behauptet, daß er unter diesen standardisierten Bedingungen reproduzierbare Ergebnisse erhielt, von denen er annimmt, daß sie auch für die forensische Toxikologie brauchbar seien.

Die folgenden 20 Barbiturate hat W i l l i a m s untersucht:

5-Äthyl-5-isoamylbarbitursäure	(Amobarbital)
5-Allyl-5-isopropylbarbitursäure	(Aprobarbital)
5,5-Diäthylbarbitursäure	(Barbital, Veronal)
5-Äthyl-5-secbutylbarbitursäure	(Butabarbital)
5-Äthyl-5-butylbarbitursäure	(Buthethal)
5-Äthyl-5-cyklohexenylbarbitursäure	(Cyklobarbital)
5-Allyl-5-cyklopentenylbarbitursäure	(Cyklopal)
5,5-Diallylbarbitursäure	(Dial)
N-Methyl-5-methyl-5-cyklohexenylbarbitursäure	(Hexobarbital)
5-Allyl-5-cyklohexenylthiobarbitursäure	(Kemithal)

N-Methyl-5-äthyl-5-phenylbarbitursäure	(Mephobarbital)
5-Isopropyl-5-ß-bromallylbarbitursäure	(Nostal)
5-Äthyl-5-α-methylbutylbarbitursäure	(Pentobarbital)
5-Äthyl-5-phenylbarbitursäure	(Phenobarbital)
5-Äthyl-5-isopropylbarbitursäure	(Probarbital)
5-Methyl-5-phenylbarbitursäure	(Butanal)
5-Allyl-5-isobutylbarbitursäure	(Sandoptal)
5-Allyl-5-α-methylbutylbarbitursäure	(Secobarbital)
5-Allyl-5-α-methylbutylthiobarbitursäure	(Thiomylal)
5-Äthyl-5-α-methylbutylthiobarbitursäure	(Thiopental)

Schwierigkeiten bei der Kristallisation aus Äther hatte er nur bei Kemithal und insbesondere Secobarbital, bei denen zunächst ölige Zwischenphasen auftraten, die erst nach längerer Zeit auskristallisierten. Seine für 5,5-Diäthylbarbitursäure veröffentlichten d-Werte stimmen überwiegend überein mit den in der ASTM-Kartei für die Modifikation II angeführten und auch im Verlaufe dieser Arbeit für die aus Äther gewonnenen Kristalle gefundenen.

6. Erstellung von Vergleichsaufnahmen

Die sehr eingehenden Untersuchungen von H u a n g (1951b) befassen sich vor allem mit den sechs im amtlichen dänischen Arzneibuch aufgeführten Barbituraten: 5-Phenyl-5-äthylbarbitursäure (Phenemal), 5-Allyl-5-isopropylbarbitursäure (Allypropymal), 5,5-Diäthylbarbitursäure (Diemal, Veronal), 5-Äthyl-5-cyclohexenylbarbitursäure (Hexemal), 5,5-Diallylbarbitursäure (Diallymal, Dial) und N-Methyl-5-methyl-5-cyclohexenylbarbitursäure (Enhexemal), für deren Modifikationen er die folgenden Schmelzpunkte angab:

5-Phenyl-5-äthylbarbitursäure

I 177 °C, II 174 °C, III 167°C, IVa 163 °C,

IVb Schmelzpunkt unbestimmbar, V 157 °C

5-Allyl-5-isopropylbarbitursäure

I 142 °C, II 139 °C, III 133 °C, IV 130 °C

5,5-Diäthylbarbitursäure

I 190 °C, II 183 °C, III 181 °C, IV 176 °C

5-Äthyl-5-cyclohexenylbarbitursäure

Schmelzpunkt 173 °C

5,5-Diallylbarbitursäure

Schmelzpunkt 174 °C

N-Methyl-5-methyl-5-cyclohexenylbarbitursäure

Schmelzpunkt 174 °C

Die in der ASTM-Kartei enthaltenen Werte für diese sechs Barbiturate und ihre Modifikationen sind den Veröffentlichungen von H u a n g (1951b) entnommen. Er hat insbesondere auch jede mögliche Mischung von je zweien dieser sechs Barbiturate einschließlich ihrer Modifikationen hergestellt und ausgewertet. Dabei stellte er noch fest, bis zu welchem Prozentgehalt jedes dieser Barbiturate mit einem anderen Mischkristalle bilden kann, und inwieweit durch die Mischkristallbildung bei den d-Werten mit den stärksten Intensitäten Verschiebungen eintreten. Diese Verschiebungen waren geringer als 0,01 Å.

Nach seinen Angaben muß bei einer Mischung aus zwei Barbituraten der Anteil des einen mindestens 10 - 15 Gew.-% betragen, um im Röntgendiagramm erkennbar zu sein. Diese Untersuchung von Mischsubstanzen ist deshalb besonders bedeutsam, weil einerseits in zunehmendem Maße pharmazeutische Präparate aus mehreren verschiedenen Substanzen

zusammengesetzt sind, auch aus mehreren Barbituraten, und weil andererseits bei zusammengesetzten Proben die Identifizierung nach einer Kartei von d-Werten äußerst erschwert ist, denn man weiß dann nicht, ob die zweit-, drittstärkste Interferenzlinie der gleichen Substanz zuzuordnen ist wie die stärkste.

Von H a n s e n und J e r s l e v (1953, 1954), H e i z und J e r s l e v (1954) wurden in gleicher Weise Mischkristallbildungen bei anderen Barbituraten untersucht.

7. Identifizierung eines unbekannten Barbiturates nach H u a n g aus biologischem Material

Das Vorgehen zur Identifizierung eines unbekannten Barbiturates in der Praxis schildert H u a n g (1951) an einem Beispiel:

Aus Mageninhalt und Leber eines Vergifteten wurden Proben eines Barbiturates gewonnen, dessen Schmelzpunktbestimmung kein klares Ergebnis brachte. Der Schmelzpunkt lag zwischen 115 °C und 155 °C. Mit einer 30 cm Bradley-Camera und Chromk α -Strahlung, gefiltert durch Vanadiumpentoxyd wurden sodann Pulverdiagramme nach D e b y e - S c h e r r e r der aus Mageninhalt und Leber gewonnenen Proben gemacht. Abgesehen von einigen schwächeren Linien waren die Diagramme für beide Proben fast völlig übereinstimmend.

Daraus folgert H u a n g :

1. Die beiden Proben enthalten im wesentlichen die gleiche Verbindung und relativ kleine, jedoch unterschiedliche Beimischungen.
2. Die Hauptverbindung liegt in ein und derselben Modifikation vor, da die beiden Proben sogar gleiche Linienintensitäten aufweisen.

3. Die Verbindung lag vermutlich nicht in Form eines Mischkristalls vor, da sonst wahrscheinlich nicht in beiden Proben das gleiche Mischungsverhältnis vorgelegen hätte.
4. Da die gleiche Modifikation in beiden Proben vorlag, mußte sie stabil sein, und man konnte erwarten, sie auch in einem Handelspräparat wiederzufinden.

Zusammen mit den anderen gewonnenen Analysenergebnissen führten diese Angaben dazu, daß nur wenige Barbiturate übrig blieben. Von diesen in Frage kommenden Barbituraten wurden Röntgenpulverdiagramme angefertigt, anhand derer das gesuchte als 5-Äthyl-5- α -methylbutylbarbitursäure (Pentobarbital) identifiziert werden konnte.

Weiterhin hat H u a n g (1953) für 67 Fälle von Barbituratvergiftungen eine Gegenüberstellung der Ergebnisse der chemischen Untersuchungen mit denjenigen der Röntgendiagramme vorgenommen. Nur in einem Fall trat dabei überhaupt keine Übereinstimmung auf. In 10 Fällen konnte durch die Röntgendiagramme noch ein zusätzliches an der Vergiftung beteiligtes Barbiturat gefunden werden, während in drei Fällen durch die chemische Analyse nachgewiesene zusätzliche Barbituratverbindungen durch die Röntgendiagramme nicht gefunden werden konnten.

8. Die praktische Anwendung in den USA

M a r v i n und G a r b a r i n o (1953) berichten aus New York, daß die dortige Kriminalpolizei eine umfangreiche Sammlung von Röntgendiagrammen der wichtigsten toxiologischen und pharmazeutischen Substanzen besitzt. Hiermit kann oft eine schnellere qualitative Analyse durchgeführt werden als auf chemischem Weg. Wenn in einem Vergiftungsfall eine neue unbekannte Substanz auftaucht, deren Diagramm noch nicht vorhanden ist, so werden die Er-

gebnisse der chemischen Analyse benutzt, um von den in Frage kommenden Substanzen Röntgendiagramme zu erstellen. Mit diesen Vergleichsaufnahmen gelingt es dann meist, wie oben von H u a n g berichtet, eine Identifizierung durchzuführen. Eine Schwierigkeit besonderer Art ist es jedoch, daß die amerikanischen Gerichte nicht allgemein Röntgendiagramme als toxikologische Nachweise anerkennen. So muß in manchen Fällen trotz der schnellen und sicheren Identifizierung einer Substanz durch ihr Röntgendiagramm der Nachweis durch bisweilen schwierigere und langwierigere chemische Verfahren wiederholt werden.

II. 5,5-Diäthylbarbitursäure (Veronal)

1. Die Modifikationen der 5,5-Diäthylbarbitursäure (Veronal)

Die ausführlichsten Untersuchungen über das polymorphe Verhalten der Diäthylbarbitursäure (Veronal) wurden an der Universität Innsbruck durchgeführt. Von dort berichten B r a n d s t ä t t e r - K u h n e r t und A e p k e r s (1962) über fünf instabile und eine stabile Modifikation dieser Verbindung. Die Arbeiten wurden vor allem mit thermoanalytischen Untersuchungsmethoden durchgeführt. Für die sechs Modifikationen werden die folgenden Schmelzpunkte angegeben:

I	190	°C
II	183,5	°C
III	183	°C
IV	181	°C
V	176	°C
VI	159	°C

Über das Vorkommen der sechs Modifikationen wird folgendes berichtet:

Das Handelspräparat besteht in der Regel aus Modifikation III, die sich während des Erhitzens immer in Modifikation I umwandelt. Bei raschem Abkühlen der Schmelze bildet sich Modifikation IV in großen, breitstrahligen Sphärolithen mit charakteristischen Quersprüngen. Wird dieses Präparat erhitzt, so tritt ab ca. 100 °C aus zahlreichen Herden Umwandlung in Modifikation III ein, bei höherer Temperatur ist eine zweite Umwandlung in die stabile Form I zu beobachten. Modifikation II, eine bisher unbekannte Form, wurde nur auf Grund ihrer Isomorphie mit Dormin II (5-Äthyl-5-allylbarbitursäure) gefunden. Sie bildet im System mit Dormin II eine stabilisierte Zwischenphase. Wird ein Kontaktpräparat, in dem Dormin II kristallin vorliegt, einseitig von Dormin her abgekühlt, so induziert sich an der Kristallfront Veronal II. Leider ist dabei das Auftreten weiterer Modifikationen unvermeidlich; es handelt sich vor allem um Veronal III, das Modifikation II auf Grund der zwischen beiden bestehenden Enantiotropie umwandelt. Der Umwandlungspunkt liegt bei 178 °C. Oberhalb dieser Temperatur wird Modifikation III wieder rückverwandelt in Modifikation II.

Veronal V, das bei der Sublimation bei tieferer Temperatur immer zugegen ist, wurde in der Schmelze als spontan auftretendes Kristallisat nie beobachtet. Diese Modifikation bildet aber in einer Mischkristallreihe mit Thiothyr II (5,5-Diäthyl-2-thiobarbitursäure) eine stabilisierte Zwischenphase, so daß sie auf diesem Umweg auch in der Schmelze des reinen Veronals erzeugt werden kann. Interessant ist in diesem Fall, daß beide Enden der Mischkristallreihe, das heißt Veronal V und Thiothyr II, so instabil sind, daß die Schmelzpunkte dieser Modifikationen nichtdirekt bestimmt werden können, während sie in der Zwischenphase als absolut stabiles Kristallisat in Erscheinung treten.

Veronal VI ist isomorph mit Thiothyr I und Inactin I (5-Äthyl-5-secbutyl-2-thiobarbitursäure) und wurde auf

Grund dieser Mischkristallreihen gefunden. Obwohl es nicht gelingt, Veronal VI in der Schmelze des reinen Veronals ungestört wachsen zu lassen, konnte der Schmelzpunkt doch durch Verlängerung der beiden Schmelzkurven in den Diagrammen Veronal-Thiothyr und Veronal-Inactin ermittelt werden.

Da zu diesen sechs Modifikationen von den Autoren keine Röntgendiagramme oder d-Werte angegeben werden, wird in der Bezeichnung der Modifikationen im folgenden die abweichende Numerierung nach H u a n g und der ASTM-Kartei angewandt. Ein Vergleich ergibt folgende Beziehungen:

Modifikation nach B r a n d-
s t ä t t e r - K u h n e r t
und A e p k e r s (1962)

Modifikation nach H u a n g
(1951), ASTM-Kartei (1964)

I	I
II	...
III	II
IV	III
V	IV
VI	...

Für die Modifikationen II und VI nach B r a n d s t ä t t e r - K u h n e r t und A e p k e r s wurden in der Literatur, soweit sie beim Verfassen dieser Arbeit bekannt und zugänglich war, keine Röntgendiagramme angegeben.

Über die Herstellung seiner Modifikation III berichtet H u a n g , daß sie aus einer unterkühlten Schmelze durch langsames Abkühlen unter 170 °C und Abnehmen des Deckglases beim Beginn des Erstarrens gewonnen wurde. Auch unter einem auf 220-230 mm Hg erniedrigten Druck gelang es ihm bei Temperaturen von 130-150 °C diese Modifikation durch Sublimation zu erhalten. In beiden Fällen war eine Beimischung der Modifikation II nicht zu vermeiden.

Noch schwieriger ist nach H u a n g die Gewinnung seiner Modifikation IV in einer für ein Röntgendiagramm ausreichenden Menge und Reinheit. Es wurde bei Mikrosublimation mit Impfkristallen gearbeitet. Obwohl die einzelnen Kristalle unter dem Mikroskop ausgelesen wurden, war eine stärkere Beimischung der Modifikation II nicht zu vermeiden.

2. Röntgeninterferenzspektren der Modifikationen der 5,5-Diäthylbarbitursäure (Veronal)

Zur Charakterisierung der 5,5-Diäthylbarbitursäure werden im folgenden die von H u a n g (1951) ermittelten und in der ASTM-Kartei (1964) veröffentlichten d-Werte angegeben.

Auf die d-Werte anderer Autoren wird auf Seite 35 ff hingewiesen.

Modifikation I

Trigonale Kristalle, stabilste Form

d-Wert (Å)	Intensität	d-Wert (Å)	Intensität
13,57	20 %	3,35	80 %
8,51	10 %	3,27	10 %
7,80	100 %	3,16	60 %
6,80	20 %	3,09	80 %
6,58	20 %	3,01	40 %
5,91	20 %	2,93	40 %
5,60	5 %	2,87	20 %
5,38	100 %	2,74	60 %
5,09	100 %	2,62	60 %
4,69	60 %	2,58	40 %
4,48	60 %	2,54	60 %
4,21	40 %	2,49	40 %
3,87	40 %	2,45	5 %
3,71	40 %	2,42	5 %
3,56	40 %	2,38	5 %

Modifikation I (Fortsetzung)

d-Wert (Å)	Intensität	d-Wert (Å)	Intensität
2,34	5 %	1,72	10 % ?
2,30	40 %	1,71	10 %
2,27	20 %	1,70	5 %
2,24	20 %	1,67	5 %
2,21	20 %	1,66	10 %
2,18	20 %	1,63	10 %
2,15	20 %	1,62	10 %
2,13	10 %	1,61	10 %
2,08	20 %	1,58	10 %
2,05	10 %	1,56	10 % ?
2,02	20 %	1,54	10 % ?
2,00	10 %	1,52	10 % ?
1,98	10 %	1,50	10 % ?
1,96	10 %	1,48	10 % ?
1,94	20 %	1,46	10 % ?
1,92	10 %	1,40	10 %
1,91	5 %	1,37	10 % ?
1,88	5 %	1,36	5 %
1,87	10 %	1,33	5 %
1,84	10 %	1,30	10 % ?
1,83	5 %	1,29	5 %
1,80	10 %	1,26	10 % ?
1,78	10 % ?	1,22	5 %
1,77	10 %	1,21	5 %
1,73	20 %	1,19	5 %

Modifikation II

Monoklin, metastabil

d-Wert (Å)	Intensität	d-Wert (Å)	Intensität
7,11	20 %	2,29	5 %
6,38	10 %	2,26	5 %
5,76	40 %	2,23	5 %
5,30	100 %	2,22	20 %
4,88	20 %	2,12	5 %
3,85	20 %	2,10	5 %
3,65	40 %	2,07	5 %
3,53	40 %	1,94	20 %
3,33	10 %	1,93	5 %
3,17	10 %	1,91	5 %
3,07	20 %	1,89	20 %
3,02	40 %	1,81	5 %
2,95	40 %	1,79	5 %
2,86	60 %	1,76	10 %
2,68	10 %	1,74	10 %
2,65	40 %	1,69	5 %
2,54	10 %	1,68	5 %
2,51	20 %	1,66	10 %
2,42	5 %	1,56	10 % ?
2,34	5 %	1,52	5 %

Modifikation III
Monoklin, instabil

d-Wert (Å)	Intensität	d-Wert (Å)	Intensität
10,03	20 %	3,34	10 %
9,25	100 %	3,24	80 %
8,48	60 %	3,19	40 %
7,76	40 %	3,15	10 %
6,74	20 % ?	3,08	20 %
6,09	80 %	3,03	20 %
5,73	40 % (II)	2,96	40 %
5,50	80 %	2,90	20 % ?
5,32	80 % (II)	2,85	20 %
5,06	80 %	2,82	20 %
4,83	40 %	2,74	20 %
4,62	40 %	2,68	20 % ?
4,50	10 %	2,64	20 %
4,36	10 %	2,57	20 %
4,23	80 %	2,52	40 %
3,85	20 % ? (II)	2,48	10 %
3,66	10 % (II)	2,43	10 %
3,57	40 %	2,38	20 % ?
3,50	10 %	2,31	10 %
3,44	20 %	2,24	10 %

Modifikation IV

Triklin, instabil

d-Wert (Å)	Intensität	d-Wert (Å)	Intensität
11,12	100 %	3,19	25 %
6,52	25 %	3,09	10 %
6,14	10 %	3,03	10 % (II)
5,80	25 % (II)	2,94	10 % (II)
5,54	100 %	2,86	50 % (II ?)
5,29	100 % (II)	2,82	25 %
5,00	25 %	2,76	50 %
4,78	10 %	2,65	50 %
4,49	10 %	2,53	50 %
4,16	25 % ?	2,31	25 % ?
3,69	75 %	2,22	10 %
3,61	75 %	1,89	10 %
3,54	10 % (II)	1,84	10 %
3,36	15 %	1,80	10 %

Diese d-Werte wurden mit einer Bradley-Kammer von 19 cm Durchmesser bei Chrom $k\alpha$ -Strahlung von 2,2896 Å Wellenlänge gewonnen.

Für die Modifikation II sind außer diesen d-Werten in der ASTM-Kartei auch noch die sogenannten hkl-Werte für die meisten Interferenzen angegeben, mit deren Hilfe die Elementarzelle bestimmt werden kann.

Nach den Angaben von H u a n g (1951) besteht zwischen Modifikation IV und III ein Gleichgewicht bei ca. 135 °C, während sich bei ca. 95 °C die Modifikation III in die Modifikation II, und bei ca. 135 °C die Modifikation II in die Modifikation I umwandelt.

In Klammern sind die Nummern der Modifikationen beigelegt, auf deren Beimischung die entsprechende Röntgeninterferenz zurückgeführt wird.

III. Problemstellung

Die Aufgabe dieser Arbeit war es am Beispiel eines bekannten Barbiturates, der 5,5-Diäthylbarbitursäure (Veronal, Diemal), die Schwierigkeiten zu untersuchen, die sich bei der praktischen Anwendung des D e b y e - S c h e r r e r - Verfahrens zur Identifizierung von Barbituraten ergeben. Dabei sollen sowohl die durch die Erscheinung der Polymorphie hervorgerufenen als auch die durch die Technik der Röntgenpulverdiagramme bedingten Schwierigkeiten untersucht werden, soweit sie für die praktische Arbeit im Labor von Bedeutung sind.

Mit sechs Modifikationen ist die 5,5-Diäthylbarbitursäure (Veronal) ein gutes Beispiel für die bei Barbituraten auftretende Polymorphie. In einer Reihe von Versuchen wurde insbesondere der Einfluß der Lösungsmittel auf die Kristallstruktur festgestellt. Es wurden dabei die Bedingungen des Auskristallisierens im allgemeinen so gewählt, wie sie bei einer praktischen toxikologisch chemischen Analyse auftreten. Daneben wurde der Einfluß der Temperatur, der Vakuumsublimation und beim Auskristallisieren aus Wasser auch der Einfluß der Konzentration auf die Ausbildung der verschiedenen Modifikationen geprüft. Bei der üblichen D e b y e - S c h e r r e r - Technik wurde die Beständigkeit der Modifikationen gegenüber der Pulverisierung und der langen Bestrahlungszeiten bis zu 45 Stunden untersucht, da von C l e v e r l e y und W i l l i a m s (1959) über die Umformung der Modifikation I in die Modifikation II beim Mahlen des Veronals berichtet wurde. Noch bedeutsamer erschien es, die Einwände von S c h m i d t (1966) über den Einfluß von Verunreinigungen, Herstellungs- und Aufnahmebedingungen auf die Lage und Intensität der Interferenzlinien näher zu untersuchen. Nach seinen Ausführungen über die 5,5-Diallylbarbitursäure (Dial) erschien es unsicher, ob auf Grund der d-Werte verschiedener Autoren Barbiturate identifiziert bzw. charakterisiert werden können.

Die Vorteile und Möglichkeiten der Identifizierung mit Röntgendiagrammen einerseits und die über dieses Verfahren berichteten Unsicherheiten bei den Barbituraten andererseits gaben den Anlaß dazu, durch Auswertung der Literatur und durch eigene Versuche an einem konkreten Beispiel zu prüfen, mit welchen Schwierigkeiten in der Praxis zu rechnen ist.

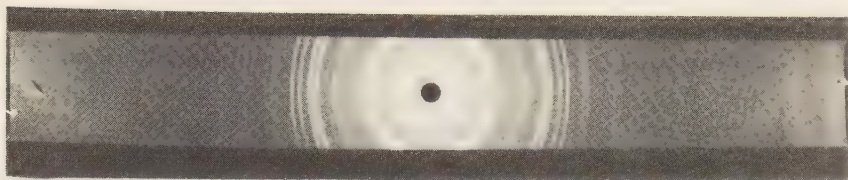
IV. Eigene Untersuchungen

1. Technische Voraussetzungen der Aufnahmen

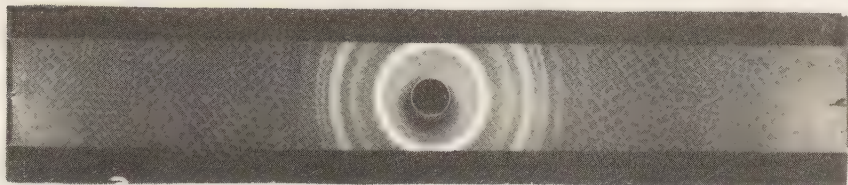
Die Röntgendiagramme wurden mit dem Kristalloflex II, einem Halbwellengerät der Firma Siemens & Halske AG (Baujahr 1958), aufgenommen. Die möglichen Spannungstufen des Gerätes waren 25, 30, 35, 40, 45, 50 und 60 Kilovolt. Die Stromstärke ließ sich stufenlos von 0 bis 50 Milliampère schalten. Es standen drei Zylinderkammern mit einem Durchmesser von 57,5 mm zur Verfügung, von denen zwei kurze für Filme des Formats 35 x 165 mm und eine lange für Filme des Formats 70 x 165 mm gebaut waren.

Die gepulverten Präparate wurden überwiegend in Glaskapillaren aus Spezialglas mit 0,5 mm Durchmesser, von der Firma Siemens & Halske AG bezogen, aufgenommen. Die Verwendung von Kapillaren mit 1,0 mm Durchmesser machte die Interferenzlinien merklich breiter und unschärfer. Versuche mit selbstgezogenen Glasfasern von 0,1 bis 0,2 mm Durchmesser, auf denen die kristallinen Pulver mit Glycerin oder einem Kunstharz befestigt wurden, ergaben nur sehr schwache, wenig brauchbare Aufnahmen.

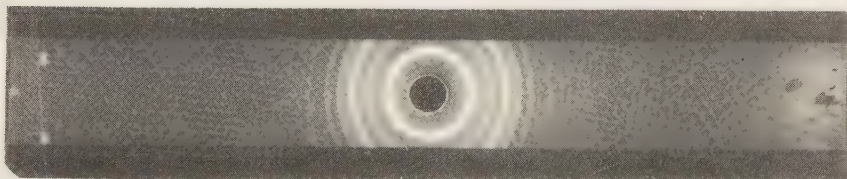
Als Blenden wurden zumeist eine Vorder- und eine Präparatblende von 0,5 mm und eine Streustrahlenblende von 1,6 mm Durchmesser verwendet (Blendensatz 1). Eine Chrom-, eine Eisen- und eine Kupferanode standen für die Aufnahmen zur Verfügung. Für die Chromanode wurde eine Spannung von 30 kV, für die Eisen- und die Kupferanode eine solche von 35 kV gewählt. Diese Spannungen reichten aus, um die charakteristische Eigenstrahlung der Anoden anzuregen. Höhere Spannungen erbrachten keine besseren Diagramme. Bei der weicheren Chromstrahlung ergaben sich erst bei Belichtungszeiten von 30 bis 45 Stunden ähnlich scharfe Aufnahmen, wie sie bei Eisenstrahlung in 5 bis 7 Stunden und bei Kupferstrahlung in 2 bis



a



b



c

Abbildung 2

Debye - Scherrer Aufnahmen der Modifikation II der 5,5-Diäthylbarbitursäure (Veronal):

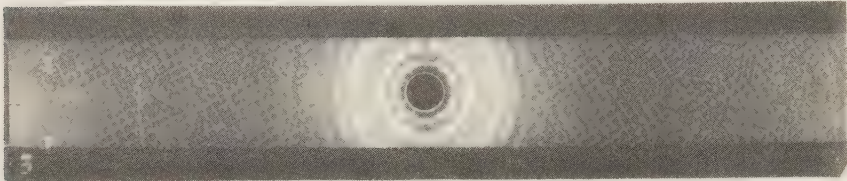
a) mit Chromstrahlung 35 h

b) mit Eisenstrahlung 5 h und

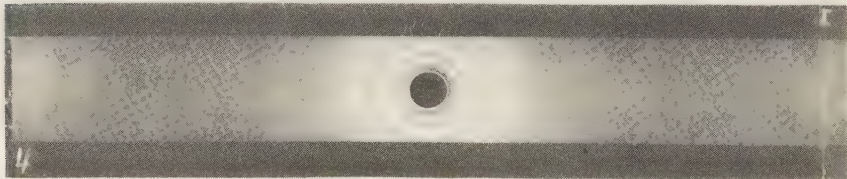
c) mit Kupferstrahlung 2,25 h Belichtungszeit

b) und c) mit Blendsatz 1, a) mit dem kleineren Blendsatz 6 aufgenommen.

4 Stunden zu erzielen waren. Obwohl bei Chromstrahlung die einzelnen Interferenzlinien schärfer voneinander getrennt sind, wurden der kürzeren Bestrahlungszeit wegen überwiegend Aufnahmen mit der Kupferanode gemacht. Abbildung 2 zeigt Röntgendiagramme der Veronalmodifikation II, a) mit Chromstrahlung, b) mit Eisen- und c) mit Kupferstrahlung aufgenommen. Bei den Aufnahmen fällt auf, daß mit zunehmender Wellenlänge der Durchmesser der Interferenzkreise zunimmt. Dieser Durchmesser der Interferenzkreise entspricht dem doppelten Glanzwinkel ϑ in der



a



b

Abbildung 3

Modifikation I der 5,5-Diäthylbarbitursäure

a) 40 Minuten in einer Pulvermühle gemahlen

b) 8 Minuten im Handmörser gemahlen.

Beide Aufnahmen mit Kupferanode, 2 h Belichtungszeit und Blendensatz 1 aufgenommen.

Braggschen Gleichung, dessen Sinuswert mit der verwendeten Wellenlänge zunimmt:

$$n \cdot \lambda = 2 \cdot d \cdot \sin \vartheta$$

Zur Pulverisierung des kristallinen Materials hat sich das Mahlen im Achatmörser als zweckmäßig erwiesen, zumal bei diesen Versuchen genügend Ausgangssubstanz vorhanden war. Eine Zeit von 5 bis 10 Minuten erwies sich als ausreichend, um eine genügende Feinkörnigkeit zu erreichen.

In zahlreichen Versuchen wurde geprüft, ob das Mahlen im Handmörser durch Verwendung einer Kugelmühle (Achat) zu umgehen sei. Hierzu wurden einzelne Proben über eine Stunde und bei den verschiedenen, möglichen Geschwindigkeiten gemahlen. Es waren jedoch keine brauchbaren Ergebnisse zu erzielen. Abbildung 3 zeigt Aufnahmen der Veronalmodifikation I einmal nach 40 Minuten dauerndem Mahlen in einer Pulvermühle (a) und das andere Mal nach 8 Minuten langem Mahlen im Handmörser (b).

Bei den hier durchgeführten Versuchen konnte eine Umwandlung der Modifikation II in die Modifikation I, die von Cleverley und Williams (1959) berichtet wird, bei dem oben beschriebenen Mahlvorgang nicht beobachtet werden. Jedoch lagerte sich die durch Gefriertrocknung gewonnene Modifikation IV schon nach kurzem kräftigen Mahlen im Handmörser regelmäßig in Modifikation II um (s. Seite 61).

2. Vergleich der d-Werte eigener Diagramme mit denen anderer Veröffentlichungen

Zum Vergleich der d-Werte wurden je 20 Röntgenaufnahmen der Modifikation I und der Modifikation II der 5,5-Diäthylbarbitursäure ausgewählt, die mit Kupferstrahlung von einer Wellenlänge von $1,54178 \text{ \AA}$, gefiltert durch ein Nickelfilter, aufgenommen worden waren. Wegen der starken Beimischungen der ersten beiden Modifikationen wurde die Modifikation IV zu diesem Vergleich nicht mit herangezogen. Gemessen wurde der Durchmesser der Interferenzkreise beiderseits im Schwär-

zungsmaximum, das wegen der Breite mancher Linien schwierig festzustellen war. Jede Aufnahme wurde dreimal durchgemessen.

Die Ablesung erfolgte mit einem Koinzidenzmaßstab (Siemens & Halske), mit dem eine maximale Ablesegenauigkeit von 0,01 mm zu erzielen war.

Der Glanzwinkel $\mathcal{V}$ wurde nach der Formel:

$$2 \mathcal{V} = \frac{D}{R} \cdot \frac{360}{2\pi}$$

berechnet.

Dabei ist $2D$ der Durchmesser eines Interferenzkreises und R der Kammerradius (hier 57,5 mm).

Mit einer Datenverarbeitungsanlage wurden die Mittelwerte und der 3σ Streubereich der Mittelwerte berechnet. Da nicht alle Interferenzen auf allen Aufnahmen und bei jeder Messung genügend scharf in Erscheinung traten, wurde diese Auswertung für beide Modifikationen auf die 30 deutlichsten d -Werte beschränkt. Im folgenden wird neben dem Mittelwert, dem Streubereich der Mittelwerte und der Numerierung der Werte noch die jedem Mittelwert effektiv zugrunde liegende Zahl von Ausgangswerten wiedergegeben.

Der Mittelwert und sein 3σ Streubereich sind in Å angegeben, sie wurden nach den folgenden Formeln berechnet:

$$\bar{d} = \sqrt{\frac{\sum d^2}{n-1}}; \quad \sigma' = \sqrt{\frac{\sigma^2}{n}}$$

Dabei bedeutet n die Zahl der Ausgangswerte, d die Abweichung der Einzelwerte vom arithmetischen Mittel, σ die mittlere quadratische Abweichung um das arithmetische Mittel und σ' den Streubereich des Mittelwertes.

Modifikation I

Nr.	Mittelwert	3 σ -Streuung	Zahl der Ausgangswerte
1	13,605	0,078	12
2	7,838	0,015	60
3	6,690	0,015	57
4	5,957	0,020	55
5	5,452	0,009	33
6	5,120	0,012	33
7	4,732	0,009	59
8	4,522	0,007	25
9	4,246	0,007	58
10	3,919	0,006	24
11	3,759	0,015	24
12	3,596	0,007	24
13	3,383	0,003	60
14	3,204	0,010	16
15	3,121	0,007	14
16	3,045	0,008	16
17	2,968	0,009	12
18	2,895	0,014	20
19	2,774	0,004	41
20	2,662	0,009	47
21	2,550	0,005	44
22	2,314	0,009	20
23	2,253	0,007	16
24	2,170	0,005	26
25	2,095	0,005	24
26	1,952	0,003	56
27	1,864	0,006	34
28	1,753	0,007	25
29	1,720	0,005	15
30	1,642	0,003	12

Modifikation II

Nr.	Mittelwert	3 σ -Streuung	Zahl der Ausgangswerte
1	7,881	0,029	15
2	7,149	0,019	60
3	6,432	0,014	60
4	5,791	0,008	60
5	5,346	0,006	60
6	4,929	0,009	58
7	3,895	0,007	56
8	3,679	0,006	50
9	3,565	0,004	50
10	3,365	0,006	56
11	3,065	0,003	60
12	2,980	0,002	50
13	2,878	0,002	60
14	2,674	0,002	60
15	2,535	0,002	60
16	2,445	0,010	22
17	2,356	0,003	23
18	2,297	0,002	43
19	2,239	0,002	42
20	2,144	0,004	28
21	2,093	0,003	35
22	2,023	0,002	49
23	1,955	0,002	53
24	1,896	0,002	53
25	1,815	0,002	46
26	1,761	0,002	52
27	1,688	0,002	32
28	1,678	0,004	17
29	1,592	0,002	31
30	1,525	0,002	37

Da diese Werte eine systematische Abweichung von den Werten der ASTM-Kartei zeigten, wurden Vergleichsaufnahmen von Natrium-Chlorid, Calcium-Sulfat-dihydrat und Calcium-Glukonat-monohydrat angefertigt, da diese Salze besonders gut untersucht sind (Abbildung 4). Auf Grund dieser Vergleichsaufnahmen erschien es zweckmäßig, in den Bereichen die folgenden Korrekturfaktoren anzunehmen:

Für den Bereich	bis 1,5 Å	0,00 Å
Für den Bereich von 1,5 Å	bis 2,5 Å	- 0,01 Å
Für den Bereich von 2,5 Å	bis 3,75 Å	- 0,02 Å
Für den Bereich von 3,75 Å	bis 6,0 Å	- 0,04 Å
Für den Bereich von 6,0 Å	bis 7,0 Å	- 0,06 Å
Für den Bereich über 7,0 Å		- 0,09 Å

Abbildung 4

Abweichungen der d-Werte von Vergleichsaufnahmen

— $\text{Ca SO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ---- $\text{Ca (C}_8\text{H}_{11}\text{O}_7)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ Na Ol

♦ Abweichung
in 100stel A



Mit diesen Faktoren korrigiert sind die eigenen d-Werte der besseren Übersichtlichkeit wegen auch graphisch den d-Werten anderer Autoren gegenübergestellt.

Modifikation I

Eigene Werte, korrigiert		H u a n g (1951b)	
d-Wert (Å)	Intensität	d-Wert (Å)	Intensität
13,52	25 %	13,57	20 %
		8,51	10 %
7,75	100 %	7,80	100 %
		6,80	20 %
6,63	20 %	6,58	20 %
5,92	15 %	5,91	20 %
		5,60	5 %
5,41	100 %	5,38	100 %
5,08	100 %	5,09	100 %
4,69	30 %	4,69	60 %
4,48	20 %	4,48	60 %
4,21	20 %	4,21	40 %
3,87	20 %	3,87	40 %
3,72	20 %	3,71	40 %
3,58	20 %	3,56	40 %
3,36	50 %	3,35	80 %
		3,27	10 %
3,18	30 %	3,16	60 %
3,10	40 %	3,09	80 %
3,03	30 %	3,01	40 %
2,95	15 %	2,93	40 %
2,88	15 %	2,87	20 %
2,75	15 %	2,74	60 %
2,64	30 %	2,62	60 %
		2,58	40 %
2,53	20 %	2,54	60 %
		2,49	40 %
		2,45	5 %

Modifikation I (Fortsetzung)

Eigene Werte, korrigiert

d-Wert (Å) Intensität

2,30 20 %

2,24 15 %

2,16 10 %

2,08 5 %

1,94 15 %

1,85 5 %

1,74 5 %

1,71 5 %

H u a n g (1951b)

d-Wert (Å) Intensität

2,42 5 %

2,38 5 %

2,34 5 %

2,30 40 %

2,27 20 %

2,24 20 %

2,21 20 %

2,18 20 %

2,15 20 %

2,13 10 %

2,08 20 %

2,05 10 %

2,02 20 %

2,00 10 %

1,98 10 %

1,96 10 %

1,94 20 %

1,92 10 %

1,91 5 %

1,88 5 %

1,87 10 %

1,84 10 %

1,83 5 %

1,80 10 %

1,78 10 % ?

1,77 10 %

1,73 20 %

1,72 10 % ?

1,71 10 %

1,70 5 %

1,67 5 %

1,66 10 %

Modifikation I (Fortsetzung)

Eigene Werte, korrigiert

d-Wert ($\text{\AA}$) Intensität

1,63 5 %

H u a n g (1951b)

d-Wert ($\text{\AA}$) Intensität

1,63 10 %

1,62 10 %

1,61 10 %

1,58 10 %

1,56 10 % ?

1,54 10 % ?

1,52 10 % ?

1,50 10 % ?

1,48 10 % ?

1,46 10 % ?

1,40 10 %

1,37 10 % ?

1,36 5 %

1,33 5 %

1,30 10 % ?

1,29 5 %

1,26 10 % ?

1,22 5 %

1,21 5 %

1,19 5 %

Modifikation II

[illegible]

Modifikation II (Fortsetzung)

Eigene Werte, d-Werte (Å)	korrigiert Intensität	H u a n g (1951b) d-Werte (Å)	Intensität	W i l l i a m s (1959) d-Werte (Å)	Intensität	Roy, Gadret, Bregere(1964) d-Werte (Å)	Intensität
3,35	5 %	3,33	10 %	3,34	2 %		
		3,17	10 %	3,19	1 %	3,17	tf
3,05	50 %	3,07	20 %	3,09	3 %	3,08	M
		3,02	40 %	3,04	4 %	3,03	M
2,96	35 %	2,95	40 %	2,97	4 %	2,96	M
2,86	50 %	2,86	60 %	2,855	18 %	2,86	F
		2,68	10 %	2,690	1 %		
2,65	50 %	2,65	40 %	2,660	10 %	2,66	M
		2,54	10 %	2,550	3 %		
2,52	45 %	2,51	20 %	2,522	3 %	2,51	F
2,44	5 %	2,42	5 %	2,433	1 %	2,44	ttf
2,35	5 %	2,34	5 %	2,346	1 %	2,34	tf
2,29	20 %	2,29	5 %	2,275	1 %	2,28	f
		2,26	5 %				
2,23	10 %	2,23	5 %	2,228	4 %		
		2,22	20 %			2,22	f
2,13	5 %	2,12	5 %			2,12	tf
		2,10	5 %				
2,08	5 %	2,07	5 %			2,08	tf
2,01	5 % (I)					2,01	tf

Modifikation II (Fortsetzung)

Eigene Werte, d-Werte (A)	korrigiert Intensität	H u a n g (1951b) d-Werte (A)	Intensität	W i l l i a m s (1959) d-Werte (A)	Intensität	Roy, Gadret, Bregere (1964) d-Werte (A)	Intensität
1,95	10 %	1,94	20 %	1,950	1 %	1,94	f
		1,93	5 %	1,931	1 %		
		1,91	5 %				
1,89	10 %	1,89	20 %	1,892	2 %	1,89	f
1,81	5 %	1,81	5 %	1,810	1 %	1,80	tf
		1,79	5 %			1,78	tf
1,75	10 %	1,76	10 %	1,745	1 %	1,75	f
		1,74	10 %				
		1,69	5 %				
1,68	5 %	1,68	5 %	1,677	1 %		
1,67	5 %	1,66	10 %			1,67	tf
1,58	5 %					1,59	tf
		1,56	10 % ?				
1,52	5 %	1,52	5 %			1,51	tf
						1,22	tf
						1,20	tf

Intensitätsgrade bei R o y , G a d r e t , B r e g e r e (1964):

TF = sehr stark

F = stark

M = mittelstark

f = schwach

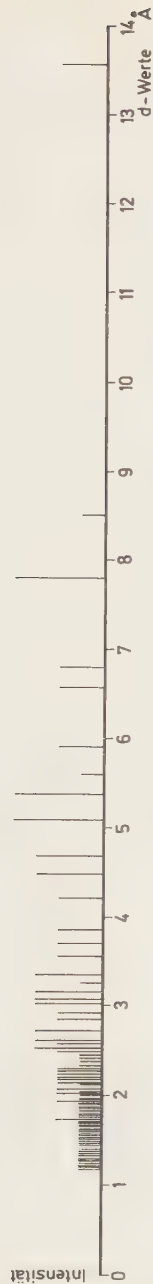
tf = sehr schwach

tff = sehr, sehr schwach

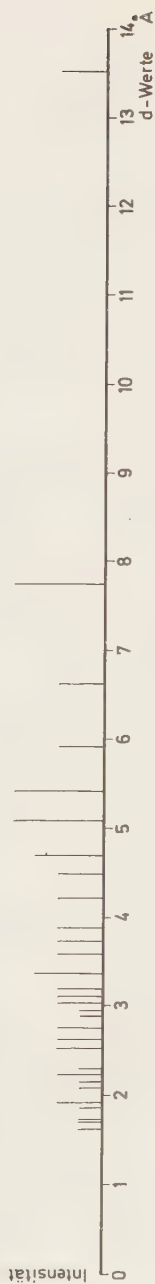
Modifikation I

- 41 -

Huang (1951)

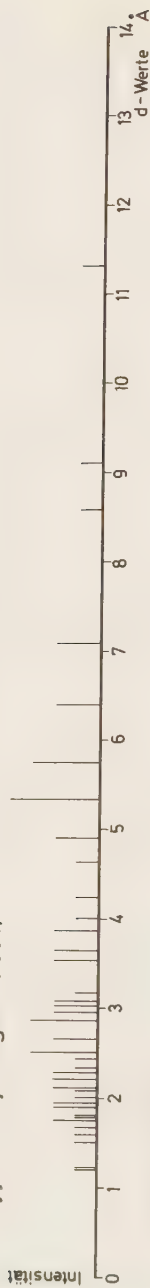


Eigene Werte (korr.)



Modifikation II

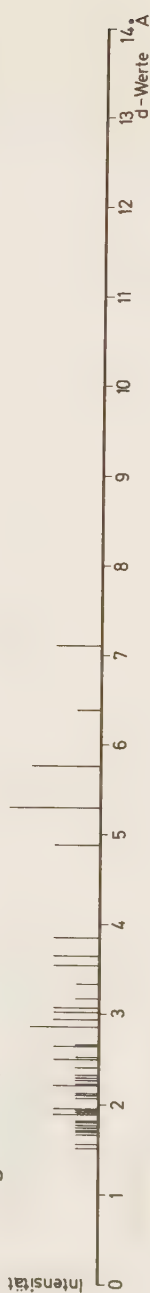
Roy, Gadret, Bregere (1964)



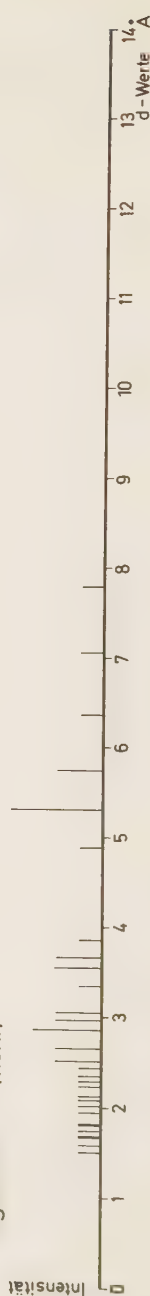
Williams (1959)



Huang (1951 b)



Eigene Werte (korr.)



Die unterschiedlichen Intensitätsabstufungen der verschiedenen Autoren wurden auf vier Grade reduziert, die durch Höhen von 5, 10, 15 und 20 mm auf der Ordinate ausgedrückt werden.

Für die Modifikation I waren aus der Literatur nur die Werte von H u a n g (1951) aus der ASTM-Kartei bekannt. Wie die Darstellung auf Seite 41 zeigt, ergibt sich eine gute Übereinstimmung mit den eigenen Werten; nur waren H u a n g infolge seiner besseren apparativen Technik auch noch die schwächeren d-Werte dieser Modifikation zugänglich.

Für die Modifikation II standen zum Vergleich außer den Werten von H u a n g (1951), noch die von W i l l i a m s (1959) und die von R o y , G a d r e t , B r e g e r e (1964) zur Verfügung. In den wichtigsten, d.h. intensivsten d-Werten, ergibt sich für alle Autoren eine gute Übereinstimmung mit den eigenen Werten, die eine sichere Identifizierung der Modifikation II zuläßt. Der Vergleich mit der Modifikation I läßt in dem Bereich zwischen 4 und 5 Å bei W i l l i a m s und R o y , G a d r e t , B r e g e r e eine merkliche Beimischung dieser Modifikation erkennen. Die Werte bei ca. 11,2 Å bei diesen beiden Autoren lassen eine Beimischung der Modifikation IV annehmen. Die Werte um 8,6 und 9,1 Å bei R o y , G a d r e t , B r e g e r e deuten darauf hin, daß hier auch noch eine Beimischung der Modifikation III vorlag. Unter den eigenen Werten läßt die Interferenz bei 7,8 Å erkennen, daß eine kleine Beimischung der Modifikation I nicht vermieden werden konnte.

Trotz des größeren Linienreichtums bei H u a n g und zum Teil auch bei R o y , G a d r e t , B r e g e r e und der erwähnten Beimischungen der anderen Modifikationen ergibt der Vergleich mit den d-Werten anderer Autoren für beide Modifikationen eine gute Übereinstimmung.

3. Der Einfluß der Lösungsmittel auf die Kristallstruktur

Um das Verhalten der 5,5-Diäthylbarbitursäure unter verschiedenen in der Praxis vorkommenden Bedingungen zu untersuchen, wurden die folgenden neun Lösungsmittel verwendet:

Äther
Äthanol
Methanol
Aceton
Chloroform
Benzol
Tetrachlorkohlenstoff
Schwefelkohlenstoff
Wasser

Es wurde dabei mit Konzentrationen von 0,5 - 2 g/100 ml gearbeitet und nur beim Wasser wurden besondere Versuche mit niedrigeren Konzentrationen gemacht.

Als Ausgangsmaterial wurde Na-Barbital der Firma E. Merck AG Darmstadt mit einem Reinheitsgehalt von 99 % verwendet. Aus wässriger, schwach essigsaurer Lösung dieser Substanz wurde durch Ausschütteln mit Äther oder Chloroform die 5,5-Diäthylbarbitursäure extrahiert. Das Auskristallisieren erfolgte an der Luft oder über einem kochenden Wasserbad.

Wenn im folgenden von Modifikation I oder II gesprochen wird, so wird dabei zu Grunde gelegt, daß im Röntgendiagramm keine Beimischung einer anderen Modifikation zu erkennen war, was eine Reinheit von mindestens 85 - 90 % bedeutet. Das Auftauchen des starken Reflexes bei $7,80 \text{ \AA}$ war dabei ein wertvoller Hinweis auf das Vorliegen der Modifikation I oder einer Mischung.

Die Modifikation I, die für die Versuche verwendet wurde, wurde durch längeres Erhitzen der Modifikation II über 125°C erzeugt. Modifikation II ergab sich direkt durch Extrahieren mit Chloroform oder Äther aus essigsaurer-wässriger Lösung von Na-Barbital.

a) Äther

aa) Modifikation I

Modifikation I wurde in Äther gelöst und auf verschiedene Weise zum Auskristallisieren gebracht: an der Luft bei Zimmertemperatur, über einem kochenden Wasserbad, mit einem heißen Föhn, auf einer Koflerbank bei Temperaturen zwischen 34°C und 90°C . Einmal wurde die Lösung kurz vor dem vollständigen Auskristallisieren in eine Tiefkühltruhe gebracht. Es ergab sich in allen Fällen Modifikation II.

bb) Modifikation II

Lösungen der Modifikation II wurden unter den gleichen Bedingungen auskristallisiert wie bei Modifikation I. Dabei wurde die Modifikation II, in der nur einmal eine Spur der Modifikation I festzustellen war, erhalten.

cc) Bemerkungen

Die Kristalle der auskristallisierten Modifikation II hatten unter dem Mikroskop ein mannigfaches Aussehen: nadelförmig, parallelogrammartig, stabförmig, großflächig-rechteckig. Ein Zusammenhang zwischen dem Aussehen der Kristalle und der gelösten Modifikation konnten wir nicht feststellen.

In zwei Fällen, in denen bei der Extraktion von 5,5-Di-äthylbarbitursäure aus essigsaurer Lösung beim Auskristallisieren über dem kochenden Wasserbad durch Unachtsamkeit eine Überhitzung auftrat, ergab sich eine Mischung von

ca. 70 - 80 % Modifikation I und 20 - 30 % Modifikation II. Die Löslichkeit in Äther war gut.

b) Äthanol

aa) Modifikation I

Lösungen der Modifikation I in Äthanol, die über einem kochenden Wasserbad oder an der Luft auskristallisierten, ergaben die Modifikation II.

bb) Modifikation II

Das Kristallisationsprodukt der in Äthanol gelösten Modifikation II erwies sich als die Modifikation II, und zwar sowohl bei Raumtemperatur als auch über einem kochenden Wasserbad.

cc) Bemerkungen

Das mikroskopische Bild der entstandenen Kristalle von Modifikation II ähnelte in seiner Vielgestaltigkeit dem der aus Äther gewonnenen Kristalle. Die Löslichkeit der 5,5-Diäthylbarbitursäure war nicht ganz so gut wie in Äther.

c) Methanol

aa) Modifikation I

Sowohl beim Auskristallisieren an der Luft als über einem kochenden Wasserbad wurde aus Methanollösungen nicht die Ausgangsmodifikation I sondern Modifikation II erhalten.

bb) Modifikation II

Bei der Auskristallisation von Lösungen der Modifikation II in Methanol an der Luft oder über einem kochenden Wasserbad erhielten wir die Modifikation II.

cc) Bemerkungen

Die aus Methanol gewonnenen Kristalle der Modifikation II waren grobscholliger und nicht so gut geformt, wie die aus Äther oder Äthanol gewonnenen. Die Löslichkeit der 5,5-Diäthylbarbitursäure war ähnlich gut wie in Äthanol.

d) Aceton

aa) Modifikation I

Beim Auskristallisieren der Modifikation I aus Aceton an der Luft oder über einem kochenden Wasserbad ergab sich die Modifikation II. In einem Fall jedoch fiel in einer Probe ein größeres rechteckiges Kristallgebilde auf. Dieses wurde herausgenommen und gemahlen. Sein Diagramm ergab eine Mischung aus Modifikation I und II mit überwiegendem Anteil der letzteren.

bb) Modifikation II

Die Modifikation II wurde unter den gleichen Bedingungen in Aceton gelöst und auskristallisiert wie die Modifikation I. Es entstand immer Modifikation II.

cc) Bemerkungen

Unter den vielgestaltigen Kristallen der Modifikation II waren besonders viele nadelförmige und parallelogrammartige unter dem Mikroskop zu sehen. Die Löslichkeit war ebenso gut wie in Äther.

e) Chloroform

aa) Modifikation I

Aus Chloroformlösungen der Modifikation I ergab sich besonders klar die Modifikation II, unabhängig davon, ob das Auskristallisieren an der Luft oder über einem kochenden Wasserbad erfolgte.

bb) Modifikation II

Die Modifikation II kristallisierte aus Chloroform-Lösungen dieser Modifikation über dem kochenden Wasserbad oder an der Luft regelmäßig unverändert in sehr reiner Form wieder aus.

cc) Bemerkungen

Aus Chloroform ergaben sich ausschließlich feine, nadelförmige Kristalle, die sich in größerer Menge wie Watte anfühlten. Der großen Regelmäßigkeit der Kristalle und des klaren Röntgendiagramms wegen wurden die aus Chloroform kristallisierten Proben als Ausgangsmaterial für die Modifikation II verwendet. Die Löslichkeit der 5,5-Diäthylbarbitursäure war etwas schlechter als in Äther oder Aceton.

f) Benzol

aa) Modifikation I

Um aus Benzol die Modifikation II zu erhalten, wenn man von der Modifikation I ausgeht, erwies es sich als zweckmäßig, die Probe vorher besonders fein zu mahlen, in Benzol zu erhitzen, zu filtern und über dem kochenden Wasserbad auszukristallisieren. Wenn nicht gefiltert oder nicht über dem Wasserbad erhitzt und auskristallisiert wurde, blieb die Modifikation I erhalten oder es gab Mischungen aus I und II.

bb) Modifikation II

Die in Benzol gelöste Modifikation II kristallisierte an der Luft oder über dem kochenden Wasserbad wiederum aus.

cc) Bemerkungen

Wenn die Proben fein gemahlen, in Benzol erhitzt, gefiltert und über dem kochenden Wasserbad auskristallisiert wurden, ergaben sich die gleichen feinen Kristallnadeln

der Modifikation II wie beim Chloroform. Sonst waren die Kristallnadeln mit zahlreichen Bruchstücken anderer Kristalle durchsetzt. Die Löslichkeit der 5,5-Diäthylbarbitursäure in Benzol war merklich geringer als in den bisher aufgeführten Lösungsmitteln.

g) Tetrachlorkohlenstoff

aa) Modifikation I

Trotz feinen Mahlens, Erhitzen in Tetrachlorkohlenstoff, Filtern und Auskristallisieren über einem kochenden Wasserbad gelang es nicht, in Tetrachlorkohlenstoff die Modifikation II regelmäßig aus Lösungen der Modifikation I auskristallisieren zu lassen. Bei einzelnen Proben waren im Röntgendiagramm immer wieder Beimischungen der Modifikation I zu erkennen.

In einer ähnlichen Arbeit über Sulfonamide von M e s l e y und H o u g h t o n (1967) wurde darauf hingewiesen, daß in Lösungen trotz Filterung noch Molekülverbände in der alten Kristallstruktur erhalten bleiben, die dann beim erneuten Auskristallisieren das neue Kristallgefüge mit bestimmen. Dies kann als Erklärung für das in Tetrachlorkohlenstoff vorgefundene Verhalten dienen.

bb) Modifikation II

Auch aus Lösungen der Modifikation II in Tetrachlorkohlenstoff kristallisierte an der Luft oder über einem kochenden Wasserbad die Modifikation II aus.

cc) Bemerkungen

Alle Kristalle zeigten ein unterschiedliches Aussehen, ähnlich den aus Äther gewonnenen. Das Lösungsvermögen des Tetrachlorkohlenstoffs für Veronal ist so gering wie das des Benzols.

h) Schwefelkohlenstoff

aa) Modifikation I

Aus Schwefelkohlenstofflösungen der Modifikation I kristallisierte über dem kochenden Wasserbad überwiegend wiederum die Modifikation I aus, soweit das aus den sehr schwachen Röntgendiagrammen zu entnehmen war. Es ist an eine ähnliche Erklärung wie beim Tetrachlorkohlenstoff zu denken.

bb) Modifikation II

Wurde die Modifikation II in Schwefelkohlenstoff gelöst und über dem kochenden Wasserbad oder schwimmend in einem Gefäß mit heißem Wasser auskristallisiert, so ergab sich wiederum Modifikation II. In einem Falle geriet das Glasschälchen mit der in Schwefelkohlenstoff gelösten Modifikation II in Brand. Auch in dem ausgebrannten Bodensatz blieb die Modifikation II erhalten.

cc) Bemerkungen

Die Kristallisation des Veronals aus Schwefelkohlenstoff war unvollständig. In einigen Fällen entstand eine bräunlich-gelbe, nach altem Kohl riechende, leicht schmierige Masse, die kaum erkennbare Röntgendiagramme lieferte. Die Löslichkeit der 5,5-Diäthylbarbitursäure in Schwefelkohlenstoff war jedoch besser als in Tetrachlorkohlenstoff.



Abbildung 5

Kristalle der reinen Modifikation I (rechts) und II (links) der 5,5-Diäthylbarbitursäure. Diese Kristalle entstanden beim Auskristallisieren aus Wasser an der Luft in großer Zahl nebeneinander in einer Länge bis zu 15 mm und einer Breite von ca. 0,3 mm.

1) Wasser

Im Gegensatz zu den bisher aufgeführten Lösungsmitteln kristallisierten aus destilliertem Wasser die Modifikationen I und II in makroskopisch unterscheidbaren Kristallen nebeneinander aus (Abbildung 5).

Wegen der schlechten Löslichkeit des Veronals in Wasser wurden die Lösungen erhitzt, bis nahe dem Siedepunkt eine vollständige Lösung der Proben eintrat.

Eine Abhängigkeit des quantitativen Verhältnisses von Modifikation I und II von der Länge des Erhitzens ließ sich nicht feststellen. Nur wenn die Probe vollständig einge-

kocht wurde, was zum Schluß mit starkem Spritzen der konzentrierten Lösung einherging, entstand überwiegend Modifikation I. Bei längerem Kochen auf einem Asbestnetz über einem Bunsenbrenner entstand an dem stärker erhitzten oberen Rand des Glases überwiegend Modifikation I, am Boden des Glases eine Mischung beider Modifikationen. Ein Einfluß der Modifikation der Ausgangssubstanz auf das entstandene Mischungsverhältnis der Modifikationen I und II war nicht festzustellen.

Da sich aber ein Einfluß der Ausgangskonzentration auf das entstehende Mischungsverhältnis zwischen Modifikation I und II abzeichnete, wurde die folgende Reihe von Proben mit unterschiedlicher Konzentration untersucht. Es wurden dabei jeweils 100 ccm destilliertes Wasser verwendet, die mit einer Probe von Modifikation II 10 Minuten auf einem Dreifuß mit Asbestnetz über einem Bunsenbrenner erhitzt wurden und dann an der Luft, nahe einer Zentralheizung, auskristallisierten.

aa) Kristalle aus einer Lösung von 2 g/100 ml

Die Kristallisation begann unmittelbar nach dem Entfernen der Lösung von dem Bunsenbrenner. Am Rande und im Lumen des Glases bildeten sich in etwa gleicher Menge bis 15 mm lange, zopfartige oder stäbchenförmige Kristalle, wie sie Abbildung 5 zeigt. Die stäbchenförmigen Kristalle zeigten im Röntgendiagramm ein deutliches Bild der Modifikation I und die zopfartigen ein solches der Modifikation II. Daneben bildete sich an der Oberfläche ein fili-granartiges Netzwerk von verwachsenen Kristallen, das vornehmlich den Stäbchen als Ansatzpunkt diente und das Röntgendiagramm der Modifikation I zeigte. Am Rand des Glases bildete sich eine dünne, feinkörnige Kristallschicht aus, die ein Diagramm der Modifikation II lieferte.

bb) Kristalle aus einer Lösung von 1 g/100 ml

Die Kristalle ähnelten im Aussehen denen, die aus der 2 %igen Lösung erhalten worden waren. Die gut ausgeprägten Kristalle, wie auf Abbildung 5 dargestellt, waren kleiner und weniger zahlreich. Außerdem tauchten einzelne, dicke, rautenförmige Kristalle auf, die ein Diagramm der Modifikation II ergaben.

cc) Kristalle aus einer Lösung von 0,5 g/100 ml

Die Größe und Zahl der stäbchenförmigen (Modifikation I) und zopfartigen (Modifikation II) Kristalle nahm hier stark ab und es traten vermehrt dicke, rautenförmige Kristalle der Modifikation II in Erscheinung. Ein Röntgendiagramm eines aus allen Kristallen dieser Probe hergestellten Pulvers ergab etwa eine Mischung von 50 : 50 der Modifikationen I und II.

Weitere Lösungen von 0,5 g% wurden kurz nach dem 10 Minuten dauernden Erhitzen mit Kristallbruchstücken der Modifikationen I und II geimpft. Es bildeten sich daraufhin in den geimpften Lösungen ganz überwiegend kleine Kristalle der geimpften Art. Im Röntgendiagramm eines aus allen Kristallen einer dieser Proben hergestellten Pulvers war nur noch die geimpfte Modifikation zu erkennen.

dd) Kristalle aus einer Lösung von 0,1 g/100 ml

Es traten hier am Glasrand zahlreiche gefiederte Kristalle auf, die das Diagramm der Modifikation II erbrachten. Am Boden des Glases waren nur noch sehr wenige kleine Stäbchen zu beobachten neben rautenförmigen und vereinzelt sehr kleinen rechteckigen Kristallen. Bei dieser Konzentration überwogen makroskopisch die Kristalle der Modifikation II.

ee) Kristalle aus einer Lösung von 0,05 g/100 ml

Der Boden und der untere Rand des Glases waren hier auffallend mit kleinen, gefiederten Kristallen bedeckt. Das Röntgendiagramm der gesamten Probe zeigte nur Spuren der Modifikation I neben den gut ausgeprägten Reflexen der Modifikation II.

ff) Kristalle aus einer Lösung von 0,01 g/100 ml

Hier war der Boden des Glases mit einer dünnen Schicht eisblumenartiger Kristalle bedeckt. Sie wurden insgesamt abgekratzt und ergaben ein Röntgendiagramm der Modifikation II, in dem die Modifikation I nicht mehr zu erkennen war.

gg) Kristalle aus einer Lösung von 0,005 g/100 ml

Aus der 0,005 g %igen Lösung kristallisierten kleine, makroskopisch eisblumenartige Kristalle aus; auch ihr Röntgendiagramm ließ nur noch die Modifikation II erkennen.

hh) Bemerkungen

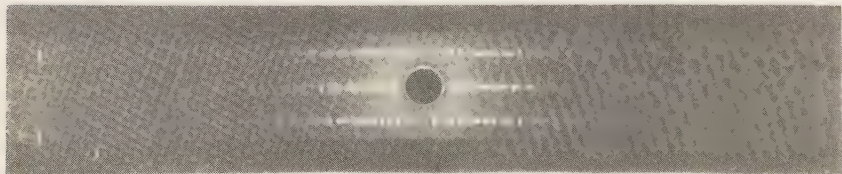
Einzelne Versuche der Konzentrationsreihe wurden wiederholt und ergaben dabei nicht ganz das gleiche Ergebnis im makroskopischen Bild. Es bildeten sich z.B. vermehrt filigranartige oder rautenförmige Kristalle im Verhältnis zu den ersten Proben.

Trotzdem erscheint es berechtigt, für den untersuchten Konzentrationsbereich in wässrigen Lösungen festzustellen, daß mit abnehmenden Konzentrationen die Modifikation II sehr bevorzugt auftritt, und bei höherer Konzentration die Modifikation I in größerem Umfange auskristallisiert.

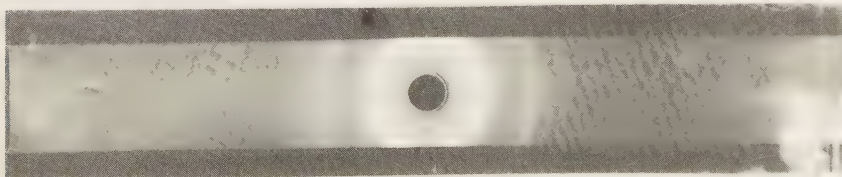
In diesem Zusammenhang wurde noch folgender Versuch durchgeführt. Es wurde bei Zimmertemperatur eine ge-

sättigte wässrige Lösung der Modifikation I hergestellt, gefiltert und in einem Exsiccator mit Phosphorpentoxyd gestellt. Innerhalb von 14 Tagen kristallisierten hier feine gefiederte Kristalle aus, deren Diagramm nur die Modifikation II erkennen ließ. Wurde dieser Versuch nur mit dem Unterschied durchgeführt, daß die Lösung nicht im Exsiccator sondern an der Luft bei Zimmertemperatur auskristallisierte, was drei bis vier Tage dauerte, so ergab sich eine Mischung der Modifikationen I und II.

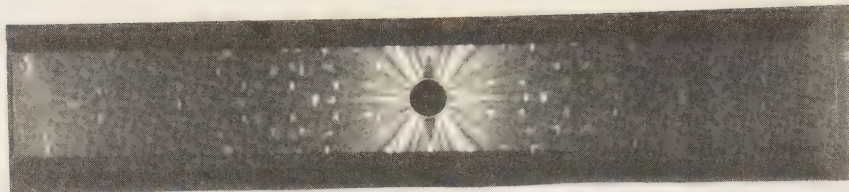
Da die Modifikationen I und II aus Wasser in so reiner Form nebeneinander auskristallisierten, wurden von diesen Kristallen (Abbildung 5) Einkristallaufnahmen gemacht. Dabei wurden sie das eine Mal senkrecht in den Präparat-träger gesteckt, Abbildung 6a und 6c, und das andere Mal waagrecht darauf gelegt, Abbildung 6b und 6d. Es ergaben sich charakteristische Unterschiede in den Diagrammen, die zusätzliche Hinweise für die verschiedene Kristallstruktur dieser beiden aus Wasser nebeneinander entstandenen Modifikationen liefern und bei gut ausgebildeten Kristallen auch zur Identifizierung benutzt werden können. So ergaben z.B. die aus Chloroform entstandenen Kristallnadeln der Modifikation II die gleiche Anordnung der Reflexe in der Einkristallaufnahme, wie die aus Wasser bei höheren Konzentrationen gewonnenen zopffartigen Kristalle.



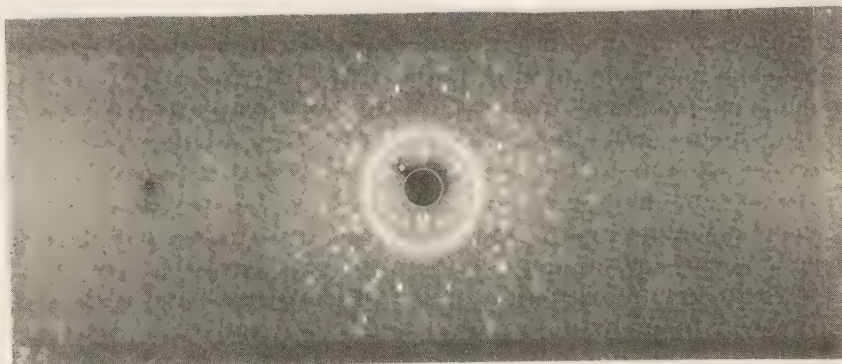
a



b



c



d

Abbildung 6

a und b Einkristallaufnahmen der Modifikation I, wie in Abbildung 3 rechts, c und d Einkristallaufnahmen der Modifikation II der Diäthylbarbitursäure, wie in Abbildung 3 links. a und c Kristalle senkrecht, b und d Kristalle waagrecht in dem Präparatträger befestigt.

4. Mischungen von Modifikation I und II

Um die Mischungen der Modifikationen I und II der 5,5-Diäthylbarbitursäure in einem Diagramm halbquantitativ abschätzen zu können, wurden fünf Mischungen mit Anteilen von 10 %, 25 %, 50 %, 75 %, 90 % der beiden Modifikationen hergestellt.

Wie die Abbildung 7 zeigt, sind die Unterschiede zwischen benachbarten Mischungsverhältnissen zum Teil kaum zu erkennen. Eine weitere Verfeinerung der Mischungsreihe erschien aus diesem Grunde nicht angebracht. Röntgendiagramme oder d-Werte über verschiedene Mischungsverhältnisse der Modifikationen I und II des Veronals waren beim Abfassen dieser Arbeit aus der Literatur nicht bekannt.

Abbildung 7 (nächste Seite)

Die sieben Diagramme stellen dar:
Modifikation I a, Modifikation II b, und fünf verschiedene Mischungen

c 90 % I und 10 % II

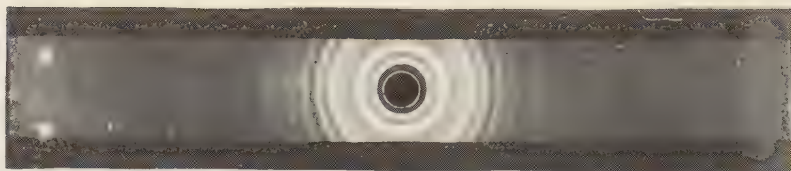
d 75 % I und 25 % II

e 50 % I und 50 % II

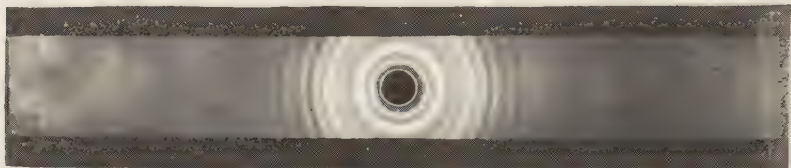
f 25 % I und 75 % II

g 10 % I und 90 % II

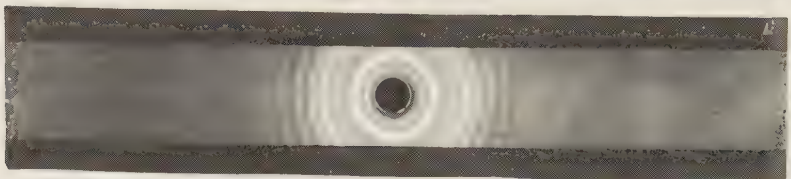
Die Aufnahmen wurden mit Kupferanode und 0,5 mm Glaskapillaren bei Bestrahlungszeiten von 3 h gemacht.



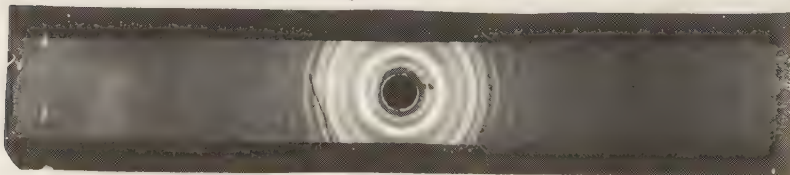
a



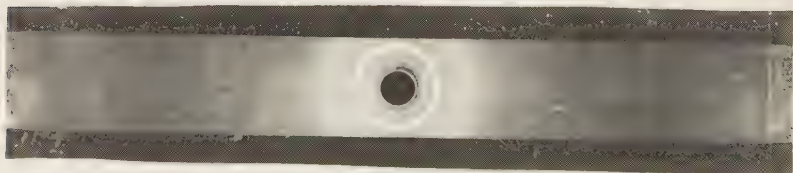
b



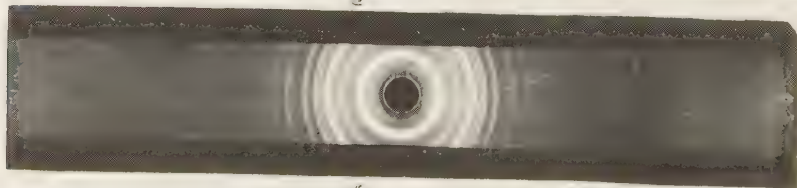
c



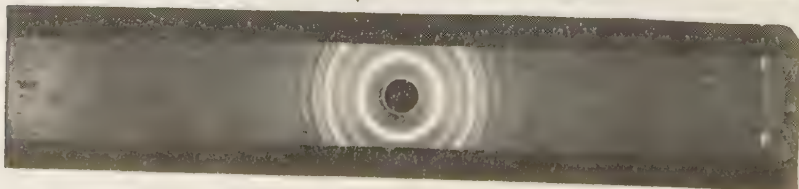
d



e



f



g

5. Gefriertrocknung

Bei Zimmertemperatur wurde Veronal II in destilliertem Wasser gelöst, gefiltert und über Nacht in einer Glasschale in der Tiefkühltruhe bei etwa -20°C gefroren. Am nächsten Tage wurde das Eis mehrere Stunden im Hochvakuum absublimiert bis auf dem Boden des Glases eine feine, watteartige Kristallschicht zurückblieb.

Mikroskopisch waren vor allem eisschollenartige Kristalle von zarter, ganz unregelmäßiger Maserung zu sehen. Daneben traten vereinzelt nadel- und stäbchenförmige Kristalle auf.

Eine Probe dieser Kristalle insgesamt, die nur ganz vorsichtig und kurz gemahlen wurde, ergab das folgende Röntgendiagramm, Abbildung 8.

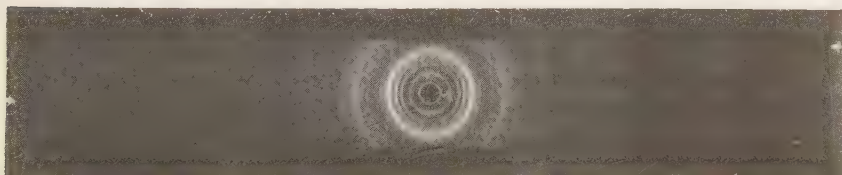


Abbildung 8

5,5-Diäthylbarbitursäure durch Gefriertrocknung aus wässriger Lösung gewonnen. Die Aufnahme wurde mit Kupferstrahlung in einer 0,5 mm Glaskapillare bei 10 Stunden Bestrahlungszeit gemacht.

Schon auf den ersten Blick unterscheidet sich die Aufnahme deutlich von denen der Modifikationen I und II. Nach dem Auswerten dieser und einiger anderer Aufnahmen der gleichen Kristallprobe ergaben sich die folgenden für die Modifikation IV charakteristischen d-Werte:

H u a n g (1951b)

Eigene Werte, korrigiert

d-Werte (Å) Intensität

d-Werte (Å) Intensität

11,12	100 %	11,09	30 %
6,52	25 %	6,50	90 %
6,14	10 %		
5,80	25 % (II)		
5,54	100 %		
5,29	100 % (II)		
5,00	25 %	5,04	15 %
4,78	10 %		
4,49	10 %	4,51	15 %
4,16	25 %	4,16	5 %
3,69	75 %	3,65	5 %
3,61	75 %		
3,54	10 % (II)		
3,36	25 %	3,36	15 %
3,19	25 %	3,24	5 %
3,09	10 %	3,08	5 %
3,03	10 % (II)		
2,94	10 % (II)		
2,86	50 % (II)	2,86	15 %
2,82	25 %		
2,76	50 %	2,78	5 %
		2,73	10 %
2,65	50 %		
2,53	50 %	2,53	10 %
2,31	25 %		
2,22	10 %		
1,89	10 %		
1,84	10 %	1,85	5 %
1,80	10 %		

Diese d-Werte wurden entsprechend mit den in IV, 2 angegebenen Korrekturfaktoren korrigiert.

Die d-Werte bei 11,09 und 6,50 Å sind Beweise für das Vorhandensein der Modifikation IV, da bei keiner der anderen drei Modifikationen, von denen d-Werte bekannt sind, in diesem Bereich entsprechende Werte vorkommen. Eine Anzahl von weiteren, zum Teil starken Linien konnte der Modifikation II nicht sicher zugeordnet werden, da in den entsprechenden Bereichen ebenfalls Linien der Modifikationen I und II liegen. Wie aus den Werten von H u a n g (1951b) zu ersehen ist, lag auch bei ihm eine Beimischung der Modifikation II vor.

Wurden die durch Gefriertrocknung gewonnenen Kristalle wie üblich 5 Minuten im Handmörser gemahlen, so ergab sich regelmäßig eine fast vollständige Umwandlung in Modifikation II. Das läßt es grundsätzlich als möglich erscheinen, daß bei den anderen Versuchen vorhandene Beimischungen der Modifikation IV, und vielleicht auch von III, durch das Mahlen zerstört wurden.

6. Der Einfluß der Temperatur

a) Schmelzen

Die Schmelzen von Modifikation I und II in einer Glasschale über einem Bunsenbrenner ergaben beim langsamen Abkühlen im Röntgendiagramm Modifikation I. Auch Schmelzen der Modifikation II, die auf einem Objektträger auf der Koflerbank oder einem Heiztischmikroskop erhitzt worden waren, ergaben nach dem Abkühlen bei Raumtemperatur oder auf einem kühlen Metallstück Modifikation I. Das Auftreten anderer Modifikationen mit einem Anteil unter 15 % konnte jedoch mit den D e b y e - S c h e r r e r - Aufnahmen nicht festgestellt werden.

b) Röntgenstrahlen - Temperatureffekt

Eine Veränderung der Proben durch Röntgenbestrahlung von maximal 45 h - die entweder ununterbrochen oder mit mehrstündigen Pausen bestrahlt wurde - konnte nie beobachtet werden bei den ca. 200 Proben, die im Rahmen dieser Arbeit gemacht wurden.

7. Sublimation

Weiterhin wurde der Einfluß der Vakuumsublimation auf die Ausbildung der Modifikationen untersucht, während auf die Mikrosublimation verzichtet wurde.

Modifikation I wurde in Watte aufgenommen und diese in das Sublimationsrohr eingeführt. Modifikation II wurde in Äther gelöst, die Watte mit der Lösung getränkt und dann getrocknet in das Sublimationsrohr eingelegt.

Bei 130 °C wurde eine Stunde und bei 180 °C eine halbe Stunde im Vakuum sublimiert. Die Röntgendiagramme ergaben, daß beide Modifikationen bei beiden Temperaturen erhalten blieben. Erst bei einer Erhöhung der Sublimationstemperatur auf ca. 190 °C wurde für die Modifikation II im Sublimat ein Gemisch aus Modifikation I und II beobachtet.

Eine einstündige Vakuumsublimation der Modifikation II bei 110 °C ergab bei geringer Ausbeute wiederum die Modifikation II. Auch bei dieser niederen Temperatur konnten keine instabileren Modifikationen mit den Debye - Scherrer - Aufnahmen nachgewiesen werden, wobei jedoch nicht ganz ausgeschlossen werden kann, daß durch den Mahlvorgang kleinere Beimengungen instabiler Modifikationen in Modifikation II umgewandelt wurden.

V. Diskussion und Zusammenfassung

In vorliegender Arbeit über 5,5-Diäthylbarbitursäure (Veronal) wurden über 200 D e b y e - S c h e r r e r - Aufnahmen mit dem Kristalloflex II aufgenommen. Hierbei wurde der Einfluß der Aufbereitung, des Mahlvorganges sowie der Lösungsmittel und der Röntgenbestrahlung auf die Ausbildung der auftretenden Modifikationen untersucht.

Zu dem technischen Verfahren der D e b y e - S c h e r r e r - Aufnahmen kann gesagt werden, daß es nach diesen Versuchen auch für die Identifizierung der durch ihre Polymorphie besonders schwierigen Barbiturate geeignet erscheint. Der Vergleich der d -Werte zeigt, daß die Abweichungen der hier ermittelten Werte gegenüber denen anderer Autoren in so engen Grenzen bleiben, daß immer die jeweils vorliegende Modifikation bestimmt werden konnte. Für praktische Arbeiten wird es zudem leicht möglich sein, durch Wahl eines geeigneten Lösungsmittels, wie zum Beispiel Chloroform, und Vermeidung einer Überhitzung in reproduzierbarer Weise eine bestimmte Modifikation auskristallisieren zu lassen.

Die Grenzen des hier angewendeten Verfahrens (H u a n g 1953) treten dann auf, wenn eine Mischung verschiedener Stoffe - womöglich noch verschiedener Barbiturate - vorliegt. Dafür scheint es nur den aufwendigen Ausweg zu geben, sich eine Kartei von Röntgendiagrammen oder d -Werten aller in Frage kommenden Stoffmischungen anzulegen.

Von den untersuchten Lösungsmitteln erscheinen Äther, Äthanol, Aceton und insbesondere Chloroform, wegen der Gleichförmigkeit der entstandenen Kristalle, gut geeignet, um in vergleichbarer Weise die Modifikation II herzustellen. Bei Aceton scheint die Möglichkeit einer kleineren Beimischung der Modifikation I nicht ganz auszuschließen zu sein.

Benzol, Tetrachlorkohlenstoff und Schwefelkohlenstoff sind als Lösungsmittel für 5,5-Diäthylbarbitursäure wenig geeignet; einmal wegen der schlechten Löslichkeit, zum anderen wegen der Schwierigkeit vor allem bei Tetrachlorkohlenstoff und Schwefelkohlenstoff reproduzierbare Ergebnisse zu erzielen. Aus Benzol kristallisiert bei sehr sorgfältigem Vorgehen ebenfalls regelmäßig die Modifikation II aus.

Aus Wasser erwies es sich praktisch als unmöglich bei größeren Konzentrationen ab 0,01 g/100 ml, ohne Impfung, eine Modifikation rein zu erhalten. Jedoch kristallisierten die Modifikationen I und II bei größeren Konzentrationen in reinen Kristallen nebeneinander aus. Bei geringeren Konzentrationen entstand auch hier gut identifizierbar Modifikation II.

Aus verschiedenen Schmelzen, die zum Teil auf einem kühlen Metallblock schnell abgekühlt wurden, konnte immer nur die Modifikation I gewonnen werden. Dabei kann nicht ausgeschlossen werden, daß eventuell aufgetretene andere Modifikationen durch den Mahlvorgang in Modifikation I umgelagert wurden, obwohl bei der Modifikation IV, wo die Umlagerung durch Mahlen sicher beobachtet wurde, ein Übergang in Modifikation II und nicht in I zu verzeichnen war.

Eine Veränderung der Lage der Interferenzlinien bzw. eine Umlagerung der Modifikationen durch die Röntgenstrahlung als solche konnte nicht beobachtet werden.

Die Vakuumsublimation bei Temperaturen von 130 und 180 °C ließ im Sublimat die jeweils verwendete Ausgangsmodifikation wieder erscheinen. Bei einer Erhöhung der Ausgangstemperatur auf 190 °C wurde im Sublimat von Modifikation II eine Mischung der Modifikationen I und II beobachtet.

Bei den Versuchen im Verlaufe dieser Arbeit wurden ganz überwiegend die von H u a n g (1951) mit I und II bezeichneten Modifikationen der 5,5-Diäthylbarbitursäure angetroffen. Dies sind die beiden stabilsten Modifikationen. Modifikation III

wurde nicht angetroffen. Modifikation IV jedoch, deren Kristalle von H u a n g (1951) unter dem Mikroskop ausgelesen wurden, gelang es auf einfache Weise durch Gefrier-trocknung herzustellen. Diese Modifikation IV lagerte sich bei dem üblichen Mahlen im Handmörser von 5 - 10 Minuten, soweit es aus den Röntgendiagrammen erkenntlich war, vollständig in die Modifikation II um. Sie konnte im Röntgen-diagramm nur dann dargestellt werden, wenn die Kristalle überhaupt nicht oder nur ganz kurz und zart gemahlen wurden. Darunter litt dann zumeist die Qualität der Aufnahmen.

Ähnliche Versuche, wie hier beschrieben, wurden von D o b r o s h k e an Veronal mit dem Infrarotspektro-graphen durchgeführt. Dabei ergab sich hinsichtlich der Modifikationen eine Übereinstimmung der Ergebnisse der D e b y e - S c h e r r e r - Aufnahmen mit den infrarot-spektrographischen Untersuchungen.

IV. Literaturverzeichnis

1. Arndt, F., Loewe, L., Ergener, L.:
Problems concerning the precise structure of cyclic carboxamids.
Rev. faculté sci. univ. Istanbul 13 A, 103 (1948)
2. ASTM
Index (organic) to the powder diffraction file 1964
ASTM special technical publication 48 N 1.
Am. Soc. Testing Materials Philadelphia, Baltimore 1964
3. Braibanti, A.:
The various crystalline modifications of diethylmalonyl-urea.
Gazz. Chim. Ital. 90, 1394 (1960)
4. Brandstätter-Kuhnert, M., Aepkers, M.:
Polymorphieuntersuchungen an Barbituraten durch mikroskopische Thermoanalyse an Zweistoffsystemen.
Mikroskopie 16, 181 (1961)
5. Brandstätter-Kuhnert, M., Aepkers, M.:
Molekülverbindungen, Mischkristallbildung und Polymorphiefälle bei Barbituraten (1. Mitteilung).
Mikrochim. Acta 1962, 1041
6. Brandstätter-Kuhnert, M., Aepkers, M.:
Molekülverbindungen, Mischkristallbildung und Polymorphiefälle bei Barbituraten (2. Mitteilung).
Mikrochim. Acta 1962, 1055
7. Brandstätter-Kuhnert, M., Vlachopoulos, A.:
Molekülverbindungen, Mischkristallbildung und neue Polymorphiefälle bei Barbituraten (4. Mitteilung).
Mikrochim. Acta 1967, 293

8. Büchi, J., Perlia, X.:
Beiträge zum Nachweis therapeutisch wichtiger Barbiturate, 2. Mitteilung.
Pharm. Acta Helv. 29, 265 (1954)
9. Cleverley, B., Williams, P.P.:
Polymorphism in substituted barbituric acids.
Tetrahedon 7, 277 (1959)
10. Cloutier, J.A.R., Manson, M.:
Identification of barbiturates by x-ray diffraction powder patterns of their p-nitrobenzyl derivatives.
Applied Spectroscopy 15, 60 (1961)
11. Dobroschke, H.:
Dissertation Erlangen-Nürnberg, in Vorbereitung.
12. Felumb, R., Jerslev, B., Rald, K., Jansen, J.R.:
Undersøgelser over mebumals indhold af "Iso-mebumal".
Dansk Tidsskr. Farm. 34, 174 (1960)
13. Ernst, Th.:
Spuren- und Phasenanalyse mit kristalloptischen Methoden.
Z. analyt. Chem. 197, 119 (1963)
14. Hansen, J., Jerslev, B.:
Identifikation af barbitursyrederivater ved hjælp af røntgen-pulverfotogrammer VII - Enphenemal og dets binaere blandinger med andre barbitursyrederivater.
Dansk Tidsskr. Farm. 27, 261 (1953)
15. Hansen, J., Jerslev, B.:
Identifikation af barbitursyrederivater ved hjælp af røntgenpulver-fotogrammer IX - Binaere blandinger af aethallymal og andre barbitursyrederivater.
Dansk Tidsskr. Farm. 28, 220 (1954)

16. Heiz, R., Jerslev, B.:
Identifikation af barbitursyrederivater ved hjælp af
røntgenpulver-fotogrammer VIII - Aethallymal og systemet:
aethallymal - diallymal.
Dansk Tidsskr. Farm. 28, 11 (1954)

17. Huang, T.Y., Jerslev, B.:
On the use of x-ray powder patterns for identification
of barbiturates in forensic chemistry.
Acta Pharmacol. Toxicol. 7, 227 (1951a)

18. Huang, T.Y.:
The identification of derivatives of barbituric acid by
x-ray analysis I-VI.
Acta Pharm. Intern. II, 43, 95, 173, 289, 317, 361 (1951b)

19. Huang, T.Y.:
The identification of barbiturates in forensic
chemistry by the x-ray diffraction method.
Kandrup & Wunsch, Kopenhagen 1953

20. Jerslev, B.:
Röntgenkristallographische Identifizierung organischer
Stoffe.
Kem. Maanedssbl. nord. Handelsbl. Kem. Ind. 40, 21 (1959)

21. Kofler, A.:
Über die Polymorphie des Veronals.
Mikrochemie ver. m. Mikrochim. Acta XXXIII, 4 (1947)

22. Levi, L., Hubley, Ch.E.:
Detection and identification of clinically important
barbiturates.
Anal. Chem. 28, 1591 (1956)

23. Loomis, T.A., Fox, J.E., Spaeth, C.S.:
Identification of barbiturates for forensic medical purposes by the use of x-ray diffraction.
Fed. Proc. 16, 318 (1957)

24. Martin, L., Genest, K., Cloutier, J.A.R., Farmilo, Ch.G.:
Physicochemical methods for the identification of narcotics, Part VI, Common physical contents, UV, IR and X-ray data for 12 narcotics and related compounds.
Bull. Narcotics XV, 17 (1963)

25. Marvin, B., Garbarino, J.J.:
The identification of barbiturates, narcotics and patented specialities by X-ray diffraction.
J. Criminal Law Criminol. Police Sci. 44, 525 (1953)

26. Mesley, R.J., Houghton, E.E.:
Infrared identification of pharmaceutically important sulphonamids with particular reference to the occurrence of polymorphism.
J. Pharm. and Pharmacol. 19, 295 (1967)

27. Neff, H.:
Grundlagen und Anwendung der Röntgenfeinstrukturanalyse.
Oldenbourg, München 1959

28. Perlia, X.:
Beiträge zum Nachweis therapeutisch wichtiger Barbiturate.
Dissertation, Juris Verlag, Zürich 1953

29. Roy, J., Gadret, M., Bregere, C.:
Applications analytiques de la diffraction rayon X, VIII, Spectres de diffraction de divers barbituriques.
Bull. soc. Pharm. Bordeaux, 103, 9 (1964)

30. Scheinker, J. und N., Pomeranzew, J. und J.:
Über die Tautomerie einiger Derivate heterozyklischer Verbindungen, 9. Mitteilung, Struktur von Salzen der Hydroxyderivate der heterozyklischen Reihe. J. physik. Chemie 33, 1919 (1959)
31. Schmidt, G.:
Ein Vakuumsublimationsgerät zur Trennung und Reinigung kleiner Substanzmengen.
Mikrochim. Acta 1959, 406
32. Schmidt, G.:
Kristalloptik im Röntgenlicht.
In: Gadamer's Lehrbuch der chemischen Toxicologie und Anleitung zur Ausmittlung der Gifte, Band II, Allgemeine Methoden. Herausgegeben von Graf, E. und Preuss, F. Vandenhoeck und Rupprecht, Göttingen 1966
33. Sax, S.M., Migliore, Ph.J., Baughman, R.H.:
Preparation, analysis and x-ray diffraction identification of barbituric silver salts.
Analyt. Biochem. 2, 150 (1962)
34. Simon, A., Schnering, H.G.v., Schäfer, H.:
 Nb_6J_{11} - Eine Verbindung mit Nb_6J_8 -Gruppen.
Z. anorg. u. alg. Chem. 355, 295 (1967)
35. Rajeswaran, T., Kirk, P.L.:
Tranquillizing and related drugs: Properties for their identification.
Bull. Narcotics XIV, 20 (1962)
36. Weisz, H., Schepky, G.:
Vergleichende Mikrosublimation organischer Substanzen mit Hilfe der Kofler-Heizbank.
Mikrochim. Acta 1967, 310

37. Williams, P.P.:

Identification of substituted barbituric acids
by x-ray diffraction.

Anal. Chem. 31, 140 (1959)

Bedanken möchte ich mich vielmals bei Herrn Professor Dr. Dr. E. Weinig, der mir die Arbeitsmöglichkeit in seinem Institut gab und meine Arbeit freundlichst unterstützte, sowie bei Frau Professor Dr. Dr. M. Geldmacher-v. Mallinckrodt für die Überlassung des Themas und ihre Hilfsbereitschaft bei der Durchführung der Arbeit.

Auch bei Herrn Dr. G. Machbert möchte ich mich für seine wertvollen, praktischen Ratschläge und bei Herrn Hauptpräparator O. Opitz für die Hilfe beim Entwickeln der Aufnahmen herzlich bedanken.

Zum Schluß der Arbeit möchte ich noch der Studienstiftung des Deutschen Volkes für ihre großzügige Unterstützung meines Studiums meinen Dank abstatten.

L e b e n s l a u f

Am 25. Dezember 1935 wurde ich, Friedrich, Ernst, Hermann Rudolph als erster Sohn des damaligen Regierungsbaureferendars und jetzigen Oberregierungsbaurats Ernst Rudolph und seiner Ehefrau Margot, geborene Zieske, zu Berlin geboren.

Nach dem Besuch der Volksschulen in Berlin, Posen und Kulmbach, wohin wir 1945 flüchteten, ging ich auf das Humanistische Gymnasium in Fürth, wo ich 1954 die Reifeprüfung ablegte.

An der früheren Hochschule für Wirtschafts- und Sozialwissenschaften in Nürnberg legte ich die Diplomprüfung in Volkswirtschaftslehre erfolgreich ab und arbeitete anschließend bis zum Frühjahr 1965 als Diplom-Volkswirt in einem mittleren Unternehmen der chemischen Industrie und in einer Bundesbehörde im Rahmen des Verkehrsministeriums.

1965 begann ich das Studium der Medizin an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, das ich im Januar 1971 mit dem Staatsexamen beendete.

Meine Frau Rosa, geborene Rippel, heiratete ich 1958. Unsere Kinder Heiko, Elke und Antje wurden 1959, 1961 und 1965 in Nürnberg geboren.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990
